les Entretiens du Carla

4 et 5 décembre 2003 – n°6

La phytothérapie de seconde génération

Sous la présidence du Pr Robert Anton et du Pr Isabelle Fourasté avec la collaboration de

Francis ALLIOT
Bérengère ARNAL-SCHNEBELEN
Patrick AUBÉ
Yves BARBIN
Bernard FABRE
Kurt HOSTETTMANN
Konstantin KELLER
Anne-Marie MARIOTTE
Claude MOULIS
Joseph VERCAUTEREN
Bernard WENIGER

Avec le soutien des Laboratoires Pierre Fabre

Les Entretiens du Carla

n°6

4 et 5 décembre 2003

Responsable de la Publication

Dr Étienne André

Les Entretiens du Carla

Les Fontaines

29, avenue du Sidobre

81106 Castres Cedex

Tél. 05 63 51 68 44

Fax : 05 63 51 68 79

www.entretiens-du-carla.com

Crédit photos / illustrations

René Dejean • JB Conseil • GoodShoot • ImageSource • Iconotec.com •

Imprimerie

SIA

81500 Lavaur

Édition

JB Conseil

Brazis

81500 Fiac

La phytothérapie de seconde génération

Sous la présidence du Pr Robert Anton et du Pr Isabelle Fourasté avec la collaboration de

Francis ALLIOT
Bérengère ARNAL-SCHNEBELEN
Patrick AUBÉ
Yves BARBIN
Bernard FABRE
Kurt HOSTETTMANN
Konstantin KELLER
Anne-Marie MARIOTTE
Claude MOULIS
Joseph VERCAUTEREN
Bernard WENIGER

Sommaire

Remerciements
Jean-Paul Caubère ..... p. 4

Introduction
Robert Anton ..... p. 5

Recommandations
Vers une médicalisation de la phytothérapie ..... p. 6
Définitions ..... p. 6
Quelle peut être l'évolution pour assurer davantage de qualité, d'efficacité et de sécurité ? ..... p. 7
Le critère de qualité ..... p. 7
Le critère d'efficacité ..... p. 8
Le critère de sécurité ..... p. 8
Le faire savoir de notre savoir-faire ..... p. 8
La recherche ..... p. 9

État des lieux de la Phytothérapie en Europe. Quels sont les modèles à prendre en considération pour un projet national et un projet européen de Phytothérapie de 2nde génération ?
Konstantin Keller ..... p. 10
Perspectives pour les produits à base de plantes médicinales en Europe ..... p. 10
Le marché européen ..... p. 12
Un statut réglementaire ..... p. 12
Perspectives pour les médicaments à base de plantes dans l'Union Européenne ..... p. 13

Séance de travail, exposé de Joseph Vercauteren.

Les produits à base de plantes à allégation santé ou thérapeutique, législation, évolution, harmonisation
Claude Moulis ..... p. 14
Les médicaments à base de plantes ..... p. 14
Médicament ..... p. 14
Spécialité pharmaceutique ..... p. 14
200 drogues végétales ..... p. 15
Projet de directive sur les médicaments traditionnels pour modifier la directive 2001/83/ CE ..... p. 15
Les produits à base de plantes non médicamenteux, 3 cas sont à envisager ..... p. 16
Domaine de compétence de l'AFSSAPS ..... p. 17
Les "compléments alimentaires" ..... p. 18
Conclusion ..... p. 19

Réflexions sur l'évolution des produits de phytothérapie
Isabelle Fourasté ..... p. 20
Introduction ..... p. 20
Contrôle de qualité des matières premières végétales et rôle de la pharmacopée ..... p. 21
Plus de contrôles ..... p. 22
Évolution des techniques de doses ..... p. 22
Efficacité des drogues végétales et enregistrement ..... p. 24
Conclusion ..... p. 26

La phytothérapie de seconde génération. La démarche qualité
Anne-Marie Mariotte ..... p. 27

La recherche actuelle en phytothérapie. Doit-elle s'organiser autrement ? Quels sont les objectifs ?
Kurt Hostettmann ..... p. 28
Introduction ..... p. 28
Les voies de la recherche ..... p. 29
Découverte de nouvelles molécules actives d'origine végétale ..... p. 29
Le criblage chimique ..... p. 29
Les cibles biologiques et pharmacologiques ..... p. 30
Le criblage à haut débit ..... p. 30
Les procédés pour modifier la diversité des échantillons à soumettre au criblage ..... p. 30
Plantes médicinales dont on ne connaît pas les principes actifs ..... p. 31
Recommandations ..... p. 31

Sommaire - Sommaire - Sommaire - Sommaire

L'ethnopharmacologie peut-elle apporter sa contribution à la phytothérapie de 2ème génération ?

Bernard Weniger ..... p. 32

Autour d'une définition de l'ethnopharmacologie ..... p. 32
L'ethnopharmacologie perçue dans sa perspective historique ..... p. 33
Les apports de l'ethnopharmacologie à la thérapeutique moderne ..... p. 33
L'évolution du phytomédicament en France après 1970 ..... p. 34
La mise en place de l'AMM "plantes" ..... p. 35
Un bilan en demi-teinte ..... p. 35
Une recherche bien vivante ..... p. 36
Conclusions ..... p. 37

La phytothérapie : une réalité ternaire

Francis Alliot ..... p. 38

Utilisation de la plante médicinale au niveau traditionnel ..... p. 38
Utilisation de la plante médicinale à un niveau pharmacologique ..... p. 38
Utilisation de la plante médicinale à un niveau clinique ..... p. 41
Pour une phytothérapie de terrain : phytothérapie, clinique et endobiogénie ..... p. 42

La phytothérapie de seconde génération : quelle formation ? quel cadre à la formation des médecins et des pharmaciens ?

Patrick Aubé ..... p. 44

Une formation en phytothérapie, pourquoi ? p. 44
Une formation en phytothérapie, pour qui ? p. 45
Une formation en phytothérapie, comment ? p. 46
À partir de ces données, que peut-on proposer à la profession ? ..... p. 48
Une conclusion sous forme d'un projet de formation ..... p. 49

La place de la phytothérapie dans l'arsenal des traitements mis en œuvre par les médecins généralistes

Bérengère Arnal-Schnebelen ..... p. 50

Définitions de la phytothérapie ..... p. 50
La démédicalisation de la phytothérapie ..... p. 50
Les limites de la phytothérapie ..... p. 52
La phytothérapie démédicalisée ..... p. 52
La phytothérapie médicale ..... p. 52
Le regard des allopathes ..... p. 53
Comment faire une place de choix à la phytothérapie ? ..... p. 53
Que proposer au médecin généraliste ? ..... p. 53
Des phyto-médicaments de qualité ..... p. 54
Une formation de qualité ..... p. 55
Améliorer l'image de la phytothérapie ..... p. 55

Comment parler de la phytothérapie au grand-public et aux professionnels de santé ?

Joseph Vercauteren ..... p. 56

Parler de la Phytothérapie de "2ème génération", pourquoi ? ..... p. 56
En parler au grand-public (au(x) public(s) ? .. p. 57
Recommandations ..... p. 57
En parler aux médecins ..... p. 58
En parler aux pharmaciens ..... p. 58
En parler aux autres professionnels de santé ..... p. 59
Recommandations ou/et Suggestions ..... p. 60
Rechercher un consensus sur la définition d'une phytothérapie de 2nde génération ..... p. 60
Réfléchir à un mode d'organisation de la Phytothérapie en France et en Europe ..... p. 60
Déterminer les modes de valorisation de la phytothérapie au plan de sa qualité, de son efficacité et de sa sécurité ..... p. 61
Définir les principes d'un contenu et les modalités d'une communication scientifique en phytothérapie ..... p. 61
Recherche ..... p. 62
Nourrir et "soigner les hommes par les plantes" : un même enjeu ? ..... p. 62
Des pistes pour initier une recherche adaptée à la situation ..... p. 62
Perspectives d'application des résultats ..... p. 64
Enjeu pour la sécurité des patients (consommateurs) ..... p. 64
Conclusion ..... p. 65
Le faire savoir : une formation en évolution ..... p. 65
Pas de bons enseignements supérieurs sans une recherche (de haut niveau) ..... p. 65

Annexes

Annexe 1 Konstantin Keller
Conseil de l'Union Européenne ..... p. 66

Annexe 2 Konstantin Keller
Exposé des motifs du conseil ..... p. 71

Annexe 3 Claude Moulis
Réglementation nationale ..... p. 73
Réglementation européenne ..... p. 74

Annexe 4 Claude Moulis, Isabelle Fourasté, Anne-Marie Mariotte, Bernard Weniger
Le cahier n°3 de l'Agence (Sept. 1997) ..... p. 77

Programme ..... p. 78

Participants ..... p. 79

Le Carla

Remerciements

Jean-Paul Caubère

Les Laboratoires Pierre Fabre veulent remercier l'ensemble des participants à cet *Entretien du Carla* sur la Phytothérapie.

Dans la mouvance de ces dernières années, où les usagers de santé sont de plus en plus informés, où les professions de santé revendiquent une meilleure formation pour une prise en charge globale des patients, il semblait important que la Phytothérapie précise ou reprécise ses bases fondamentales, son caractère original et innovant, ses ambitions pour l'avenir.

L'objectif des Entretiens du Carla est de proposer un véritable consensus d'experts. Ces derniers se consacrent à l'élaboration de recommandations rédigées selon leur expérience, leur compétence et leur motivation à faire progresser un aspect prioritaire en santé publique ou ressenti comme tel par la population.

Dans ce compte-rendu, le lecteur appréciera la qualité de leur intervention, leur volonté de trouver un consensus sur les questions posées. Tous espèrent que le produit de leur réflexion contribuera à plus de pratique de la Phytothérapie en France et en Europe.

Les Laboratoires Plantes & Médecines, chargés de développer la Phytothérapie au sein des Laboratoires Pierre FABRE renouvellent aux experts leurs remerciements pour leurs recommandations et leur engagement. ■

Introduction

Robert Anton

Les *Entretiens du Carla* sont pour nous, professionnels de santé, une occasion rare de confronter nos opinions, notre pratique et notre volonté d'agir pour une meilleure connaissance de la Phytothérapie.

L'ensemble de nos communications, nos recommandations, doivent nous permettre de cerner les contours d'une Phytothérapie de seconde génération, car les médicaments disponibles actuellement ne sont plus guère innovants. Cela suppose que l'on trouve des éléments de réponse à 4 questions fondamentales:

- 1. Peut-on définir la phytothérapie et quelle place occupe-t-elle réellement dans l'arsenal thérapeutique et dans le concert des autres disciplines voisines?
- 2. Quelle peut être son évolution vers une seconde génération caractérisée par plus de qualité, d'efficacité et de sécurité et y-a-t-il la place pour innover?
- 3. Si notre savoir-faire existe, comment le faire savoir?
- 4. La recherche peut-elle de son côté jouer un rôle?

Les conclusions de ce consensus d'experts contribueront, espérons-le, à plus de reconnaissance et de pratique de la Phytothérapie. ■

De haut en bas et de gauche à droite: Joseph Vercauteren, Francis Alliot, Jean-Paul Caubère, Bernard Fabre, Bernard Weniger, Patrick Aubé, Yves Barbin, Konstantin Keller; Kurt Hostettman, Isabelle Fourasté, Thierry Simon, Claude Moulis; Bérengère Arnal-Schnebelen, Robert Anton, Anne-Marie Mariotte, Elie Guibert et Étienne André.

Recommandations

Vers une médicalisation de la phytothérapie

Les connaissances actuelles justifient de rendre la phytothérapie plus crédible auprès des médecins. Elle est au confluent de plusieurs axes de discussion, parfois sujets à polémique et qui concernent les champs:

✓ réglementaire: aujourd'hui, les réglementations nationales diffèrent entre elles, et les projets de réglementation européenne auront évidemment un impact majeur dans les années à venir;

✓ thérapeutique: il conviendra de préciser si ce domaine concerne la drogue entière, l'un ou l'autre de ses extraits, voire une molécule isolée;

✓ économique: pour l'instant, la Phytothérapie a pris son essor selon des critères pharmaceutiques, mais petit à petit, un développement existe parallèlement au sein des industries agroalimentaires;

✓ des prescripteurs et des pharmaciens en tant que conseillers: la Phytothérapie est-elle le domaine réservé à des praticiens spécialistes ou est-elle ouverte à tous les médecins et à tous les pharmaciens?

1 Définitions

Une composition spécifique du médicament de phytothérapie

L'acceptation première fait appel d'une façon générale à des produits plus ou moins complexes d'origine végétale, bien plus qu'à une molécule purifiée et utilisée en l'état. L'évolution a permis l'élaboration d'un certain nombre de métabolites secondaires originaux qui font d'ailleurs l'intérêt et l'originalité de chaque espèce végétale et dont l'impact est en adéquation avec les récepteurs biologiques humains.

Une disponibilité de ce type de médicaments

Pour simplifier, 3 types de médicaments et de produits de phytothérapie sont disponibles:

- 1. Des préparations magistrales à base de matières premières (drogues végétales, extraits, huiles essentielles) d'excellente qualité, à la disposition du prescripteur (exclusivement) et préparées et dispensées de façon unitaire (type gélule) par le pharmacien;

- 2. Des extraits ciblés ou plus ou moins purifiés comme ceux décrits dans la Pharmacopée européenne; ces extraits se présentent sous forme de spécialités pharmaceutiques disposant d'une documentation clinique et pré-clinique satisfaisante, à la disposition du prescripteur et/ou sur conseil du pharmacien, et si possible après un examen médical préalable;

- 3. Des médicaments dont la mention fait encore davantage référence à la tradition et qui intègrent généralement le secteur de l'Herboristerie (tisanes).

La phytothérapie actuelle

La phytothérapie fait partie intégrante de la médecine conventionnelle, dont elle constitue une orientation thérapeutique, caractérisée par des produits dont le profil chimique est généralement complexe; de plus, elle pro-

cède d'une approche thérapeutique symptomatique, mais s'intègre aussi dans un concept médical globalisé.

La prescription magistrale peut faire référence à une tradition, mais peut également représenter une potentialité d'innovation, dans la mesure où le praticien est libre d'élaborer un traitement "sur mesure" adapté au patient.

La phytothérapie de demain

L'avenir de la Phytothérapie basée sur les médicaments de 2nde génération doit se fonder davantage sur une approche plus scientifique (analytique, pharmacologique, toxicologique), mais aussi clinique.

Trois niveaux d'indications thérapeutiques sont envisageables d'après la Directive Européenne instituant un mode communautaire relatif aux médicaments à usage humain (2001/83/CE) et ses modifications notamment la directive 2004/24/CE:

✓ "traditionnellement utilisé dans"

✓ "d'usage médical bien établi"

✓ mais aussi des indications relatives à des thérapeutiques majeures qui relèvent de la réglementation générale du médicament "éthique".

Une définition de l'Ethnopharmacologie

L'ethnopharmacologie, discipline relativement récente, vise à l'exploitation et au recensement des plantes médicinales liées à des traditions locales, écrites et orales selon les pays.

Située à l'interface des sciences humaines et des sciences du vivant, elle a pour but l'exploration interdisciplinaire des matières premières, des pratiques et des savoirs s'y rattachant, que les cultures locales mettent en œuvre pour agir sur l'homme à des fins thérapeutiques, préventives ou diagnostiques.

2 Quelle peut être l'évolution pour assurer davantage de qualité, d'efficacité et de sécurité?

2.1 Le critère de qualité

La drogue

Il s'agit de la partie de la plante utilisée et deux cas peuvent être envisagés:

✓ La drogue provient de cultures bien maîtrisées, définies avec un cahier des charges précis, et dont le procédé de production est validé. Dans ce cas, les contraintes liées aux contrôles peuvent être allégées.

✓ La drogue est obtenue par cueillette à partir de plantes sauvages, ce qui suppose une production naturelle moins bien maîtrisée. Cependant, certains allègements concernant la recherche de certains contaminants peuvent être admis sur justificatif.

Les extraits

Selon le statut réglementaire de ces produits considérés comme des intermédiaires entre la matière première proprement dite et le produit fini, le niveau d'exigence concernant leur qualité devra être modulé selon la prise en compte de nombreux paramètres. Ainsi, pour les produits portant la mention "traditionnellement utilisé", les critères majeurs retenus doivent être les suivants:

✓ Une connaissance exacte du procédé d'extraction;

✓ Des spécifications relatives à un choix de traceurs faisant référence à des fourchettes de valeurs relativement souples.

Pour les produits portant la mention à "usage médical bien établi", les spécifications relatives aux traceurs ou aux molécules supposées actives doivent se situer dans des fourchettes de valeurs plus resserrées.

2.2 Le critère d'efficacité

✓Pour les produits du type "traditionnellement utilisé", la preuve de l'efficacité est apportée par les notions de tradition et de recul d'utilisation.

✓Par contre, les produits d'"usage médical bien établi" pourraient constituer une plate-forme d'innovation. Ces produits dérivés de plantes bien connues peuvent offrir des extraits préparés à l'aide d'un procédé d'extraction original, et être positionnés dans un nouveau créneau d'indications thérapeutiques. Pour ces produits, l'efficacité reste à démontrer, mais elle peut être étayée par des essais pharmacologiques pertinents ou mieux par des essais cliniques publiés dans la littérature scientifique. Le niveau des études cliniques doit être adapté à l'allégation revendiquée. L'innovateur pourrait alors bénéficier de l'exclusivité de l'exploitation, ce qui n'est pas le cas pour un générique et pour les produits traditionnels.

2.3 Le critère de sécurité

✓Pour les produits "traditionnellement utilisés", la garantie d'emploi est justifiée par la tradition d'emploi de longue date.

✓Pour les produits à "usage médical bien établi", le niveau des études destinées à démontrer leur innocuité est à définir au cas par cas.

3 Le faire savoir de notre savoir-faire

Préalable

Il est important qu'une reconnaissance institutionnelle puisse exister transversalement entre les structures représentatives de la profession: Ordres des Médecins et des Pharmaciens, Unions Régionales des Médecins Libéraux (URML), Universités, Ministères de tutelle, Académies nationales de Médecine et de Pharmacie, organismes de FMC, organismes d'Assurance maladie obligatoire et complémentaire, syndicats professionnels, organismes représentatifs d'autres disciplines non conventionnelles (homéopathie...), structures diverses à l'échelon européen...

Projet d'une structure à dimension européenne

Elle pourrait exister sous forme d'une Société Savante Européenne de Phytothérapie, tout en se démarquant de manière impérative des sociétés existantes déjà nombreuses, et en se situant sur un plan scientifique et médical incontestable.

Ses objectifs

Ils consistent à répertorier et évaluer tout ce qui existe ou pourrait être souhaité par les professions de santé, le patient et le consommateur.

1) Une formation spécifique des professionnels de santé consiste à:

✓concevoir et valider à la fois une formation de base, puis une formation continue, en faisant référence à un consensus de recommandations;

✓proposer aux organismes existants de FMC l'organisation commune d'une interface représentative de la formation continue et de la société savante envisagée;

✓organiser l'évaluation de ces formations;

✓préparer des congrès et des conférences de consensus;

✓diffuser l'information et la formation via les média spécialisés;

✓créer un organe de diffusion et d'expression (Lettre de Phytothérapie).

2) L'information du grand public

✓proposer une information éducative auprès du grand public en valorisant la Société qui pourrait être "le" centre de référence pour informer / éduquer cette presse;

✓établir et proposer des recommandations à l'intention du consommateur.

Les moyens

Les moyens humains, toutes les "bonnes volontés", devront être recensés et les moyens financiers destinés à réaliser ces objectifs devront être recherchés.

4 La recherche

Schématiquement, trois grandes voies de recherche peuvent se dégager :

✓ une recherche fondamentale, essentiellement fondée sur la connaissance fine des molécules actives et leur impact pharmacochimique sur des cibles biologiques précises ;

✓ une recherche plus appliquée destinée à mettre en exergue l'impact pharmacologique et éventuellement toxicologique sur l'homme d'une préparation végétale particulière ;

✓ une recherche clinique, apanage du médecin, destinée à valoriser l'utilisation d'un produit phytothérapique particulier.

1 Une identification des besoins actuels

✓ les sphères d'intérêts potentiels concernent les domaines suivants : immunité, infectiologie, hormonologie, maladies dégénératives, vieillissement-gériatrie, pathologies liées au stress ;

✓ l'utilisation d'une phytothérapie adjuvante et en relais de l'allopathie peut être conçue à la fois sous un aspect curatif, mais aussi préventif ;

✓ une recherche des besoins doit être privilégiée en fonction des priorités de santé publique.

2 L'évaluation de l'activité de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible

Une évaluation des drogues végétales actuellement utilisées en France et en Europe est actuellement en cours ou en projet à de nombreux niveaux : AFSSAPS, AFSSA, Commission Européenne, mais aussi ESCOP, EMEA, OMS, Conseil de l'Europe... Des monographies thérapeutiques sont établies d'après un plan précis, afin d'élaborer des monographies "positives" de drogues médicinales efficaces et a priori dépourvues d'effets secondaires, dans certains axes pathologiques ; des interactions médicamenteuses, voire des limites d'utilisation, devront être définies.

3 Le rôle d'une Société Savante

Les organismes internationaux (ESCOP, EMEA, OMS) pourront servir de caution scientifique dans l'élaboration de recherches complémentaires liées aux drogues médicinales ou aux produits à base de plantes.

Il conviendra de s'organiser au niveau européen pour favoriser les relations entre les pôles d'excellence et en favoriser la diffusion des résultats.

4 La veille technologique des techniques disponibles

La recherche liée au phytomédicament et à la phytothérapie en général doit se développer à différents niveaux. Le domaine de la recherche fondamentale ne doit pas être négligé, et plus particulièrement les aspects liés à la biologie moléculaire, à la chimie, à la pharmacologie ou à l'épidémiologie. Les recherches de pointe mises en œuvre actuellement dans l'agroalimentaire (génie génétique, biotechnologie, études sur les micro-nutriments, leurs rôles et implications physiologiques) doivent servir de modèle aux chercheurs impliqués.

5 Une mise au point et une validation de méthodes d'investigation clinique et biologique appliquées aux phytomédicaments

Des standards internationaux d'études cliniques adaptés aux produits naturels doivent être définis. Ils doivent prendre en compte les spécificités par rapport au médicament chimique pour faciliter les études et les comparaisons tout en tenant compte des contraintes économiques liées à un secteur économique de moindre importance.

... En réalité, tout un programme et un nouvel élan pour de futures perspectives. ■

État des lieux de la Phytothérapie en Europe

Quels sont les modèles à prendre en considération pour un projet national et un projet européen de Phytothérapie de 2nde génération ?

Pr Konstantin Keller
EMEA - Committee on Herbal Medicinal Products - London
Federal Institute for Drugs and Medical Devices - Bonn

Perspectives pour les produits à base de plantes médicinales en Europe

Nous évoquerons principalement le statut réglementaire de ces dernières années, le marché, les définitions légales, les produits limites, les critères scientifiques à mettre en avant: qualité, sécurité, efficacité.

Voir annexe 1 page 66 et annexe 2 page 71

Les médicaments
à base de plantes
sont une part de notre
patrimoine culturel.

tableau 1 *Germany and france dominate European herbals market*

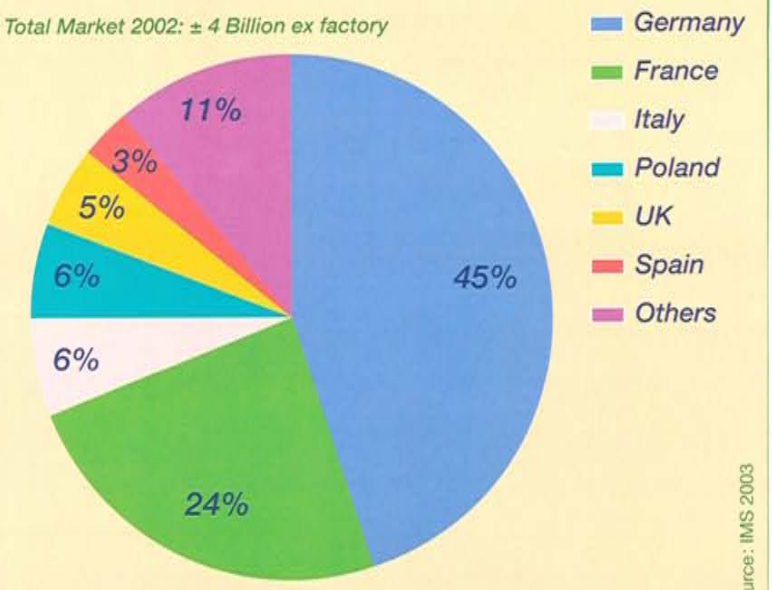


tableau 2 *Herbal medicinal products prescribed by medical doctors*

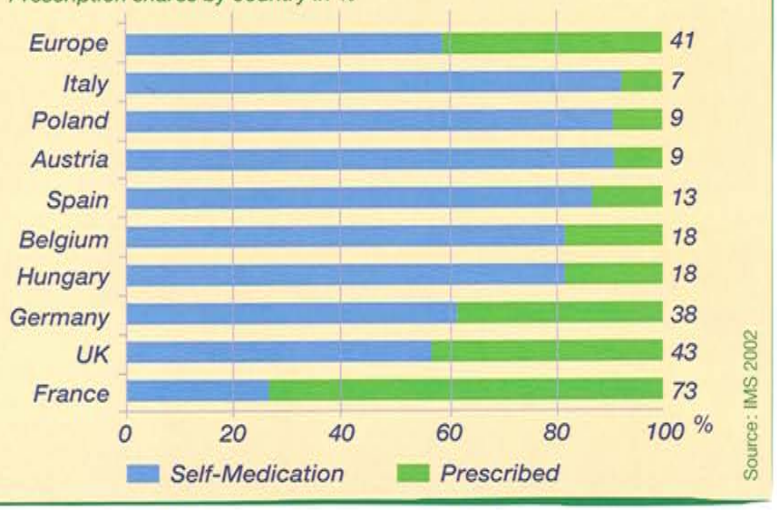


tableau 3 *Trends in Alternative Medicine Use in the US 1990-1997*
Eisenberg et. al. JAMA 280:1569-1575 (1998)

Patients using herbal medicines / megavitamins concurrently with prescription medicines estimated:

15 Million (18.4 % of all prescription users)

39.8% *of alternative therapies were disclosed to physicians*

46.0% *of alternative therapies was done without any input from a medical doctor or alternative practitioner*

Le marché européen

voir tableaux 1, 2 et 3

Le marché européen des médicaments de phytothérapie est dominé par la France et l'Allemagne.

Aux Etats Unis, l'usage des Médecines Alternatives a été évalué par Eisenberg *et al.* sur la période 1990-1997. La prescription des médicaments à base de plantes y compris des polyvitaminés représentait pendant cette période 18,4% de l'ensemble[1].

La leçon de l'Hypericum

Les préparations à base de plantes peuvent avoir un effet sur la sécurité et l'efficacité d'autres médicaments utilisés dans des conditons graves (voir tableau 4). Mais il faut poursuivre les investigations, valider les modèles d'investigation des effets pharmakocinétiques, des préparations à base de plantes et mieux définir les populations à risques.

tableau 4 *Interactions of herbal medicinal products with other medication*

Hypericum extract
Phenprocoumon
Digoxin
Ciclosporine
Indinavir
Theophylline
OC
Anti-epileptics
Irinotecan

Garlic
Aspirine / risk of bleeding
Saquinavir AUC

Ginkgo extract
Aspirine / risk of bleeding

Isphagula husk
Lithium / absorption

Kava-Kava extract
Alprazolame / ADR

St. Michael, Bamberg, 1614 a.d.

Un statut réglementaire

Voir annexe 1 page 66

Définition

Un médicament est une substance présentée pour le traitement ou la prévention d'une maladie. Cette substance peut être administrée dans le but de rétablir, corriger ou modifier des fonctions physiologiques.

En septembre 2003 le Conseil Européen adopte la position commune suivante:

"... il convient de modifier la définition du médicament pour éviter, lorsqu'un produit répond pleinement à la définition du médicament, mais pourrait aussi répondre à la définition d'autres produits réglementés, que subsiste un doute sur la législation applicable. Par ailleurs, compte tenu des caractéristiques de la législation pharmaceutique, il y a lieu de prévoir que celle-ci sera d'application...
... Il est nécessaire, lorsqu'un produit donne répond à la définition du médicament, mais pourrait aussi répondre à celle d'autres produits réglementés, de préciser les dispositions applicables en cas de doute et afin de garantir la sécurité juridique."

En cas de doute, lorsqu'un produit répond à la définition du "médicament", la présente directive s'applique même si le produit entre également dans le champ d'application d'une autre législation communautaire.

Le lecteur est invité à consulter les annexes 1 et 2 qui reprennent les principales directives européennes concernant les obligations autorisées, les bonnes pratiques de culture et de fabrication, la sécurité et l'efficacité des produits.

De nombreux points sont à prendre en compte

■ Un usage ancien et élargi chez l'homme peut éviter les tests chez les animaux.

■ Les expériences en aveugle et répétées chez les animaux sont à éviter, si la sécurité et l'efficacité peuvent être prouvées par des documents bibliographiques.

■ Il reste difficile voire impossible de détecter cliniquement les effets génotoxiques, tératogènes et carcinogènes[2,3,4]. Voir tableau 5

■ Le taux d'effets secondaires graves spontanément répétés est de 5 % : analyse de 3 études réalisées en France ce qui rend difficile l'interprétation de l'information issue de la pharmacovigilance[5].

La proposition de l'EMEA

L'EMEA propose un "Echelonnement de l'Efficacité et de la Sécurité" fixant des niveaux de preuves pour des recommandations :

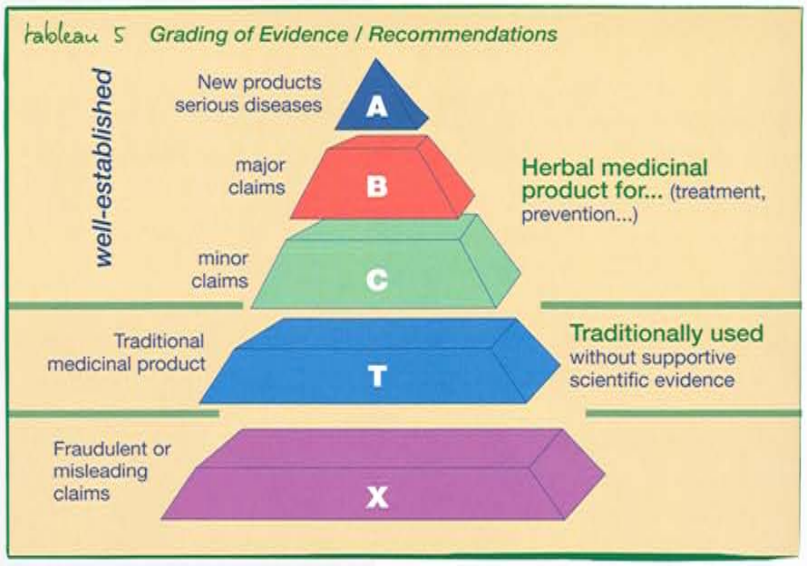
■ Le niveau A requiert au minimum une étude contrôlée randomisée.

■ Le niveau B des études cliniques bien conduites mais non randomisées.

■ Le niveau C correspond à des rapports de Comité d'Experts ou des expériences cliniques.

Ce document a été approuvé en 2003.
Voir tableau 5

tableau 5 *Grading of Evidence / Recommendations*



Perspectives pour les médicaments à base de plantes dans l'Union Européenne

Elles passent par la consolidation du système réglementaire :

■ Adaptation des besoins et des procédures à la situation spécifique des médicaments à base de plantes.

■ Trois types de documentation : tests nouveaux et études cliniques, documentation bibliographique et usage traditionnel ; et deux procédures concernant l'autorisation de la mise sur le marché et l'enregistrement simplifié.

■ Une définition légale des suppléments alimentaire.

■ Une définition légale des allégations santé pour les nutriments. ■

Bibliographie

[1] Eisemberg et al. JAMA 280:1569-1575 (1998)

[2] Joksic G etAl (2003): Antibacterial medicinal plants Equiseti herba and Ononidis radix modulate micronucleus formation in human lymphocytes in vitro; J Env Pathol Toxicol Oncol 22:41-48

[3] Galvez M et al. (2003) Cytotoxie effect of Plantago spp. On cancer cell lines J. Ethnopharmacology 88:125-130

[4] Strick R et al (2000) Dictary bioflavonoids induce cleavage in the MLL gene and may contribute to infant leukaemia PNAS 97:4790-4795

[5] Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N JAMA 288: 1588 (October 2, 2002)

Les produits à base de plantes à allégation santé ou thérapeutique, législation, évolution, harmonisation

Pr Claude Moulis
Pr de Pharmacognosie – Faculté de Pharmacie
Université Paul Sabatier – Toulouse

Objectifs

- Rappeler le statut réglementaire des produits à base de plantes, en particulier celui des médicaments à base de plantes;
- Définir **deux domaines:** les médicaments (I) et les produits non médicamenteux à base de plantes (II);
- S'interroger sur l'évolution probable de leur frontière du fait de l'harmonisation de réglementations nationales et de l'élaboration de nouvelles réglementations européennes.

Les médicaments à base de plantes

Se conformer aux références réglementaires des médicaments: le Code de la santé publique et la Directive 2001/83/CE.

Elle ne mentionne pas de dispositions particulières pour les médicaments traditionnels à base de plantes... **un projet de directive sur les médicaments traditionnels est en cours d'élaboration** (Directive 2004/24/CE du 31 mars 2004.

Voir en annexe 3 p. 73 le Code de la Santé Publique

Oenothea biennis

Médicament

La définition du médicament [CSP (Art. L. 5111-1) et directive européenne] distingue des médicaments par présentation et des médicaments par fonction.

- Toute substance présentée comme un médicament en est un, même si son activité n'a pas été démontrée...
- Toute substance active fait qualifier de médicament par fonction un produit qui la renferme, même en l'absence d'allégation...

Donc il faut distinguer la frontière entre: ■ ce qui **restaure, corrige ou modifie** des fonctions physiologiques, parce qu'il y a dysfonctionnement, ce qui conduit à utiliser un médicament (avec une allégation ou un effet thérapeutique); ■ et ce qui **entretient** des fonctions physiologiques normales (allégation physiologique ou d'effet physiologique; voir plus loin la définition du **complément alimentaire** à "effet nutritionnel ou physiologique") et sans revendiquer d'effet ou de prévention de pathologies présentes ou à venir (les prétendus "suppléments alimentaires" n'ont pas à être intercalés entre ces deux groupes).

Spécialité pharmaceutique

"Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale" (Art. L. 5111-2).

Les préparations magistrales, hospitalières, officinales, les produits officinaux divisés sont des médicaments mais pas des spécialités; toutes les spécialités pharmaceutiques sont des médicaments; pour l'Administration, il n'existe pas de médicament majeur et, par conséquent, de médicament mineur.

Donc il n'existe réglementairement qu'une seule sorte de médicament; un médicament de phytothérapie est un médicament plein et entier. Les qualificatifs, pour un médicament, de "OTC", "éthique", ne relèvent que d'un jargon commercial.

La Pharmacopée (Art 5112-1) comprend les textes de la pharmacopée européenne et ceux de la pharmacopée française. En particulier les "listes alphabétiques révisées de plantes médicinales" sont ainsi officialisées; ou la liste, en préparation, des plantes à usage strictement pharmaceutique...

Le **Codex Alimentarius** est l'ouvrage de référence concernant les nutriments.

200 drogues végétales

Le cahier n°3 de l'Agence (sept. 1997), voir en annexe 4 p.77, décrit environ 200 drogues végétales à usage bien établi où les espèces toxiques, par exemple à alcaloïdes pyrrolizidiniques, ont été éliminées.

Les indications qui correspondraient à des pathologies lourdes ont été exclues.

Les espèces retenues comme espèces de bonne tradition (*cf.* remède de bonne "fame") sont présentées dans une liste (annexe 3). Les médicaments qui les incorporent peuvent bénéficier, pour une exploitation sous forme de spécialités, d'une **AMM** abrégée dans ses modules 4 et 5: la partie **toxicologique** est non exigée ou bien réduite à une toxicité aiguë et chronique sur 28 jours, sur le rat; de même, la partie **clinique** n'est pas nécessaire pour ces drogues. Certaines associations sont permises sans avoir à présenter de documentation toxico-clinique. Certains essais complémentaires ont pu être demandés dans certains cas: essais de tolérance locale...

La **sécurité** de la spécialité est apportée à la fois par le **recul d'usage traditionnel** (qui a reconnu un certain niveau **d'efficacité***) et par la **qualité** du produit: la constance de cette qualité étant garantie par la partie 3 (pharmacotechnique et analytique).

*Parfois cette **efficacité** (ou **service médical rendu**) n'est pas d'un niveau très marqué..., raison de plus pour évaluer le rapport bénéfice/risque et, pour des médicaments de phytothérapie, si le bénéfice n'est pas très élevé, le risque doit être des plus réduits... D'où la réévaluation de certaines plantes pour la révision de l'édition du nouvel avis au fabricant.

Disparité des réglementations nationales

Un rapport *"Herbal medicinal products in the European Union; ETD/97/501336"* a été présenté en 1998 par l'Association Européenne des Spécialités Grand Public. Il montre qu'il reste beaucoup à faire avant d'arriver à une harmonisation européenne, surtout quand certains pays (comme la Belgique par arrêté royal du 29 août 1997) ont libéré la commercialisation d'un nombre important d'espèces médicinales. Cependant, quelques exemples de reconnaissances mutuelles ont pu être notés ces dernières années, au niveau européen.

Projet de directive sur les médicaments traditionnels pour modifier la directive 2001/83/ CE

Voir en annexe 3 p.74 à 76 les notions d'usage médical bien établi ou d'usage traditionnel

Comment un produit (à base de plantes) peut-il être qualifié de médicament?

- en se basant sur la **définition** ci-dessus, sinon sur la **jurisprudence**, en particulier deux exemples d'arrêts "historiques" de la CJCE:

Arrêt Van Bennekom (30/11/1983): notion de "consommateur moyennement avisé";

Arrêt Delattre (1991): notions de propriétés pharmacologiques, de modalités d'emploi, d'ampleur de diffusion, de la connaissance qu'en ont les consommateurs. Il a été jugé que

la définition du médicament était double : par présentation et par fonction ; ces définitions sont alternatives.

- en s'appuyant sur des listes positives, établies (ou à établir) par l'AFFSAPS (à la Pharmacopée : listes alphabétiques révisées des drogues végétales), par l'AFSSA ou la DGCCRF...

- en qualifiant au cas par cas (à l'AFSSAPS), selon les données les plus récentes.

D'où l'intérêt de **concertations et de circulation d'informations** entre les agences nationales (exemple AFSSAPS<->AFSSA) mais aussi avec les agences européennes du médicament et des aliments dans un but d'harmonisation européenne.

Les produits à base de plantes non médicamenteux, 3 cas sont à envisager

- le produit est **alimentaire** (seulement alimentaire et sous une forme traditionnelle) -> allégation nutritionnelle, par apport de macronutriments et conformité à la réglementation des denrées alimentaires ; contrôle par la DGCCRF ; pas de revendication thérapeutique, pas de tromperie sur la marchandise ; pas de dossier *a priori* avant commercialisation (s'il n'y a pas d'allégation santé).

- le produit est **innovant**, non traditionnel, enrichi en un composant ou un groupe de composants, avec revendication d'allégations relatives à la santé dans les groupes suivants :
  - allégations d'amélioration d'une fonction physiologique avec un effet bénéfique spécifique ;
  - ou allégations de préventions, invoquant la réduction d'un facteur majeur de risque de développement d'une maladie...

C'est aussi le cas des **"novel foods"** ou pour une **nouvelle molécule** extraite d'une source alimentaire... Il faut présenter un dossier lourd, comparable à une demande d'AMM pleine et entière... à soumettre à l'Autorité européenne de sécurité des aliments...

- ou bien sont annoncées des **allégations "santé"** ou **"fonctionnelles"** (voir plus loin) pour des produits en position intermédiaire entre ces deux groupes... Mais peut-on revendiquer, pour un produit, une allégation santé sans qu'il soit qualifiable de médicament, selon la définition du médicament ?

Arguments de reconnaissance d'allégations santé pour des produits qui ne sont pas qualifiables de médicaments

Un des programmes entre la FAO et l'OMS établit des normes et des codes d'utilisation sous l'appellation de CODEX ALIMENTARIUS, pour des substances qui sont essentiellement des denrées alimentaires et pour protéger leurs consommateurs. Et, dans ce Codex, certaines denrées bénéficient "d'allégations santé".

En 1998, l'AFSSAPS étend ses compétences sur des **produits de santé** qui n'appartiennent pas au domaine du médicament : cosmétologie, certains produits, des appareils, méthodes... **Donc des allégations de "santé" peuvent être revendiquées pour un produit sans qu'il soit automatiquement qualifiable de médicament...**

L'AFSSAPS a rendu un rapport sur le **principe de proportionalité** pour les allégations relevant du médicament et celles relevant de l'aliment[1].

Les articles L. 5122-14 et L. 5122-15 du CSP sont relatifs à la publicité en faveur des produits autres que les médicaments et des objets, appareils et méthodes, revendiquant certaines allégations de santé. C'est l'AFSSAPS qui est chargée d'examiner les demandes de "visa PP" (exi-

[1] Les produits frontières et les aliments porteurs d'allégation santé *in* Cahier de nutrition et de diététique, 33,5, 1998, 283

gence très particulière en France, et qui risque de devenir obsolète très bientôt pour les denrées alimentaires à allégation de santé) alors que la DGCCRF examine s'il y a ou non tromperie...

La **jurisprudence française** montre une **définition très élargie** du médicament à propos de litiges sur des produits à base de plantes: un faisceau de deux ou trois indices suffit; quant à la présentation, elle peut n'être qu'implicite, pour un "consommateur moyennement avisé" (*cf.* arrêt Van Bennekom). Les juges prennent en compte la forme galénique, la posologie recommandée, le mode d'emploi, les termes scientifiques et médicaux utilisés, y compris sur une documentation séparée (publicité ou "documentation associée" à un présentoir, à un bon de commande...), la notion de "traitement" ou de "cure",... et qualifient de plus en plus de médicament.

Comment a évolué l'interprétation de la définition du médicament depuis 40 ans?

Cette définition a été étendue bien au-delà des limites qui étaient celles du fond et de l'esprit du texte qui définissait le médicament jusque vers la fin des années soixante...

Cette définition, brève, avait été donnée dans l'ordonnance du 4 février 1959 qui distinguait deux types de médicaments selon leur destination: traitement des maladies et leur prévention. Une modification (ordonnance n°67-827 du 23 septembre 1967), a introduit une **extension** pour les produits administrés à l'homme ou à l'animal **"en vue de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques"**.

Ce rajout a été libellé de manière volontairement floue; il visait à **assimiler au régime du médicament, les contraceptifs oraux** qui apparaissaient alors et ne pouvaient être assimilés à la définition stricte de 1959 du médicament.

Domaine de compétence de l'AFSSAPS

Il recouvre "les produits de santé" (définis dans la loi n°98-535 du 1er juillet 1998) qui a créé l'AFFSAPS et défini ses compétences[2].

[2] Code de la Santé Publique Art. L. 5311-1

L'AFSSA est reconnue compétente pour évaluer des allégations nutritionnelles et fonctionnelles de denrées alimentaires. Mais la réglementation qui concerne les plantes dans l'alimentation est peu restrictive:

- il n'existe pas de liste de plantes alimentaires interdites en alimentation, ce qui peut amener des industriels peu scrupuleux, à commercialiser des produits qu'ils prétendent (compléments) alimentaires, mais qualifiables de médicament, par présentation ou par fonction...
- il n'existe pas non plus de liste "positive" de plantes autorisées en alimentaire ou en cosmétique;
- ni de listes de plantes réservées au médicament, sauf si elles sont connues pour être toxiques ou inscrites sur liste de plantes exclusivement utilisées en Pharmacie... (liste en projet)
- et encore moins de listes unanimement reconnues au niveau européen...

C'est, par conséquent, **par précaution** et **du fait des carences réglementaires** concernant les denrées alimentaires **que la définition du médicament a été, progressivement en France, autant élargie pour des produits à base de plantes...**

Cette définition se restreindrait très vraissemblablement dès lors qu'une réglementation viendrait mieux définir le cadre de sécurité d'emploi de produits à base de plantes non médicamenteux, à commencer par les "compléments alimentaires".

Borrago officinalis

Les "compléments alimentaires"

■ **en France :** il n'a **pas été élaboré de réglementation spécifique**, ces produits sont assimilés à des denrées alimentaires et **n'ont pas été clairement définis**[3].

■ **la Directive 2002/46/CE** est beaucoup plus satisfaisante puisqu'elle donne une définition claire* et énonce des exigences de mention de composition, de posologie, d'étiquetage, de publicité...

L'alimentation étant un déterminant essentiel pour permettre à l'individu d'assurer ses fonctions vitales dans un état de santé satisfaisant, il n'est pas contestable que des substances à allégations simplement nutritionnelles (les aliments) interviennent dans la santé.

Pour que les **fonctions de bases physiologiques et vitales** s'exercent au mieux, il y a des processus normaux de régulation qui se traduisent par un état stable, et on peut même dire **autostable** car autorégulé, de **cycles** et **rythmes** divers (nycthéméral,...), de **régulations** de la pression artérielle, de la glycémie, de la cholestérolémie, du pH sanguin, de la pression partielle en CO_2, ...

Ces régulations conduisent à un état **d'homéostasie**, fait d'adaptations et de corrections constantes où tout déséquilibre entraîne un retour à des **"allures stabilisées"**[4].

Si des dysfonctionnements ne peuvent être rattrapés, alors apparaît un état pathologique, lequel n'est pas toujours spontanément réversible et peut entraîner des dégats et séquelles... D'où le recours possible à des médicaments adaptés pour réduire, biochimiquement, ces méfaits...

Mais il existe des variations individuelles et, en bordure de la "zone de bonne santé", une zone avec des **facteurs** et **marqueurs de risque.**

Et cette frontière ne peut se fixer pour tous par une même ligne. Certains symptômes sont purement physiologiques (faim, sommeil), d'autres liés à une pathologie et d'autres, aux deux à la fois...

■ Dans le **domaine de la prévention**, la frontière reste plus délicate encore à situer. Dans l'alimentaire, apparaissent de plus en plus les notions de prévention nutritionnelle, de nutrition préventive où les allégations devraient être envisagées en terme de **réduction de facteur de risque** plutôt que de prévention.

■ **La notion déjà évoquée d'allégation fonctionnelle** pour un produit non médicamenteux est incluse dans le **Codex alimentarius****.

Le Code de la consommation (Article R. 112-7) interdit de faire référence à des pathologies mais n'interdit pas des allégations en rapport avec les fonctions normales, physiologiques, de l'organisme. Cette notion d'allégation fonctionnelle pourrait être attachée à une denrée alimentaire ; il semblait que ces produits pourraient être commercialisés sans dossier de mise sur le marché *a priori*, pour des effets sur des fonctions "normales" de l'organisme (notamment d'élimination, de transit intestinal et de digestion) mais sans qu'elles soient perturbées au point de relever de la pathologie (sinon il y aurait allégation thérapeutique).

Mais une réglementation européenne est en cours d'élaboration pour les denrées alimentaires à allégations de santé ; elle pourrait imposer un examen à priori des allégations.

Dès lors les cas "frontières" litigieux, actuellement tranchés par la DGCCRF et par des experts de l'AFSSAPS deviendront exceptionnels.

[3] Loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications des denrées alimentaires... et décret d'application au JO du 29 juin 1912 ; décret du 15 avril 1912 ; décret n°96-307 du 10 avril 1996 et JO du 12 avril 1996 ; décret n°97-964 du 14 octobre 1997 et JO du 21 octobre 1997.

[4] La physiologie est la science des allures stabilisées G. Canguilhem, 1943.

* Remarquer que les notions de **dose** et de **forme** constituent deux critères qui seraient suffisants pour qualifier ces produits de "médicament par présentation", selon les interprétations actuelles mentionnées plus haut... Ce qui impliquera une modification dans l'interprétation et la localisation de la frontière entre médicaments et produits de santé non médicamenteux à "allégation santé"...

** le Codex alimentarius distingue des allégations nutritionnelles, des allégations fonctionnelles et des allégations relatives à des maladies, en particulier des allégations de réduction de risque de maladies...

Conclusion

Il existe, pour les médicaments, des textes, remarquablement précis, dont l'interprétation par les juges a pu s'adapter au cours du temps pour contrer des situations nouvelles : nouveaux produits à base de plantes, abus de charlatans exploitant des substances mal définies et pour lesquelles une réglementation satisfaisante reste à établir...

Ceci n'est pas choquant si la justification en est de protéger la santé des consommateurs, tant que la DGCCRF et l'Inspection de la Pharmacie n'ont pas tous les moyens pour agir vite contre ces abus.

L'exploitation des produits à base de plantes n'est pas dans un "état de bonne santé" : des individus peu scrupuleux altèrent encore ce domaine par des abus inadmissibles et le déstabilisent du "niveau normal d'homéostasie" qu'il devrait connaître... et ce marché doit être assaini.

Des travaux de réflexion et d'harmonisations nationales et européennes sont en cours et devraient déboucher sur une réglementation harmonisée européenne, d'une part, pour l'enregistrement des médicaments à base de plantes **(d'usage traditionnel et d'usage bien établi)** et, d'autre part, pour une meilleure maîtrise de produits non médicamenteux qui pourraient bénéficier d'allégations de santé.

Si cette nouvelle catégorie de produits était aussi correctement encadrée, réglementairement, que les médicaments, dans leur présentation, leur fonction, leur sécurité d'emploi, leur publicité, leur suivi post-commercialisation, et, **surtout, par une demande de commercialisation et un dossier à présenter à priori**, le marché des produits à base de plantes pourrait revenir à un "niveau d'homéostasie" satisfaisant mais :

- à condition que tous les industriels jouent le jeu...
- sérieusement
- et qu'il n'y ait pas - ni plus - de place pour le charlatanisme, la tromperie du consommateur, l'ésotérisme, voire le sectarisme...

Car, dans tout produit
où la santé est mise en avant,
le bénéfice doit être avant tout
pour le consommateur
et pas seulement commercial ... ■

Ruscus Aculeatus

Réflexions sur l'évolution des produits de phytothérapie

Pr Isabelle Fourasté
Pr de Pharmacognosie – Faculté de Pharmacie
Université Paul Sabatié – Toulouse

Introduction

La création des directives européennes liées aux médicaments est un facteur d'évolution extraordinaire que l'examen des textes met en exergue. À vivre quotidiennement avec des textes actualisés, il est difficile de se rendre compte du chemin parcouru et même de celui qui reste à parcourir.

La directive 65/65, en créant la définition du médicament européen, a obligé les autorités nationales, d'abord, puis les instances communautaires, à modifier, corriger, améliorer, préciser le contenu des termes utilisés et le produit lui-même.

L'évolution, en ce qui concerne les médicaments à base de plantes, s'est faite en deux étapes successives dans le temps, la première liée à la qualité, la seconde liée à son efficacité.

Les premières avancées ont été réalisées par les pharmacopées. La révision des textes plus ou moins anciens a été entamée dès l'apparition de la directive européenne, en 1965. Elle a conduit à l'élaboration de la IXe Edition de la Pharmacopée Française (1972), puis de la Xe Ed. (1983), de la IXe Edition de la DAB (1987) puis de la Xe Edition (1992), de la British Pharmacopoeia 14e Ed. (1988) puis 15e Ed. (1993) ou encore de la Pharmacopée Belge VIe Ed. (1980)... Voir tableau 1. À partir de là, une accélération rapide s'est traduite par la révision de monographies existantes, améliorant ainsi la qualité de leurs contenus, par la création de monographies nouvelles et par l'apparition de monographies générales... Tout naturellement, ces aspects nationaux ont eu une répercution positive sur les travaux de la Pharmacopée Européenne qui, eux aussi, ont connu une amélioration sensible, aussi bien sur le plan quantitatif que sur le plan qualitatif.

Dans le même temps, une réflexion a été menée sur le positionnement des Plantes Médicinales et des produits de phytothérapie comme médicaments. En France, elle a conduit aux mises en place successives de l'Avis aux fabricants 84/13, puis l'Avis 86/20 bis, l'Avis 90/22 bis et, enfin, aux Recommandations du Cahier de l'agence n°3, en 1998, voir en annexe 4 p.77. Voir tableau 2. Ces documents sont une première approche permettant de concilier les impératifs liés à la qualité du médicament et ceux liés à son enregistrement. Mais là encore, les dispositions nationales, souvent divergentes

tableau 1 **Dates des dernières éditions de quelques pharmacopées nationales**

Année	Allemagne	Angleterre	France
1965			8ème édition
1968	7ème édition	12ème édition	
1972			9ème édition
1978	8ème édition		
1980		13ème édition	
1983			10ème édition
1987	9ème édition		
1988		14ème édition	
1992	10ème édition		
1993		15ème édition	

Des suppléments sont paru depuis la dernière date de création d'une édition. Ces suppléments viennent en complément de la Pharmacopée Européenne, dont ils ne reprennent pas, en général, l'ensemble des textes.

d'un pays à l'autre, ont trouvé, au sein de l'Europe, une instance communautaire permettant une harmonisation constructive. L'"Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments" (EMEA) a, à cet effet, créé, officiellement en 2002, un groupe de travail "Herbal Medicinal Products Working Party (HMPWP)" dont le but, entre autres, est de proposer une approche commune à l'enregistrement des médicaments à base de plantes. Les premiers travaux officiels du groupe sont concrétisés par leur participation à l'élaboration d'une Directive sur les Médicaments de Tradition qui devrait très prochainement voir le jour.

tableau 2 **Dispositions législatives successives en France concernant l'enregistrement des médicaments à base de plantes**

1984	*BO-SN-S 84 / 13 - Avis aux Fabricants de spécialités pharmaceutiques à base de drogues végétales relatifs à la constitution des dossiers en vue de l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)*
1985	*BO-SN-S 85 / 3 n 4483 Avis aux fabricants de spécialités pharmaceutiques, relatif à une liste de plantes pour tisanes pouvant faire l'objet d'un dossier allégé de demande d'AMM*
1986	*BO-SN-S 86 / 20 bis Avis aux fabricants concernant les demandes d'A.M.M. de spécialités pharmaceutiques à base de plantes*
1987	*BO-SN-S 87 / 20 n 9585 Avis aux fabricants sur les spécialités pharmaceutiques à base de drogues végétales à visée laxative pouvant faire l'objet d'un dossier aménagé de demande d'AMM*
1990	*BO-SN-S 90 / 22 bis Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à base de plantes*
1998	*Cahier de l'Agence n°3 – Médicaments à base de plantes (Agence du médicament, Paris)*

Contrôle de qualité des matières premières végétales et rôle de la pharmacopée

De descriptif et uniquement lié aux aspects botaniques, le contrôle d'une drogue végétale a évolué vers des monographies qui prennent en compte de nombreux aspects. C'est ainsi, par exemple, qu'entre la VIII[e] édition de la Pharmacopée française et la X[e] Edition, la monographie "MATRICAIRE fleur de" est passée d'une identification botanique macroscopique succincte à un ensemble très complexe d'essais et dosages permettant de cerner de façon très complète le problème de la qualité de cette matière première médicamenteuse. Voir tableau 3.

tableau 3 **Évolution de la monographie "matricariae flos" dans les dernières éditions de la pharmacopée**

Matricaire (fleur de) Matricariae flos	8 ème édition Ph. Fr	9 ème édition Ph. Fr	4 ème édition Ph. E.
	1965	1987	2004
Définition	+	+	+
Identification			
A (morphologie)	+	+	+
B (histologie)		+	+
C Mise en évidence des azulènes		+	
(CCM)		+	+
Essai			
Drogue brisée		+	+
Éléments étrangers			+
Perte dessiccation			+
Cendres totales			+
Cendres sulfuriques		+	
Dosage			
Huile essentielle		+	+
Apigénine-7-glucoside totale			+

Au cours de ces révisions, certaines identifications se sont avérées inutiles. C'est le cas de la description anatomique de la section transversale d'une drogue végétale. Particulièrement instructive pour reconnaître les structures fondamentales et les particularités des organes végétaux, cette recherche n'a plus trouvé sa place dans l'identification d'une drogue. Dès la IX[e] édition, il lui a été préféré l'examen, et donc la description, de la drogue pulvérisée. De même certains essais peu performants, comme la recherche du résidu d'évaporation ou celle de l'indice de mousse, ont été petit à petit remplacés par des essais mieux adaptés.

Plus de contrôles

Mais, si quelques contrôles ont été supprimés, un grand nombre a été ajouté.

■ La Chromatographie sur couche mince (CCM) est devenue systématique dans la section IDENTIFICATION. Déjà ancien, cet essai a cependant été nettement amélioré grâce à l'utilisation de techniques, plus rapides et moins onéreuses, comme la CCM horizontale, ou de supports plus performants comme la plaque haute performance (HPTLC), en phase normale ou en phase inverse.

■ Dans le même sens, il n'est plus concevable, sauf rares exceptions, de rédiger une monographie sans introduire une détermination quantitative. En effet, la quantification d'un principe actif ou d'un groupe de substances actives - ou à défaut de traceur(s) - est indispensable à l'évaluation d'une drogue. Cette valeur permet non seulement de garantir une teneur minimale en substances intéressantes (ex. Teneur en glucofrangulines, exprimées en glucofranguline A, de la Bourdaine) mais, aussi, elle permet d'évaluer la toxicité limite acceptable en certains constituants (ex. Teneur maximale en ascaridol dans la feuille de boldo) ou encore elle en définit le temps de conservation, donnée primordiale pour apprécier la qualité d'un médicament.

Évolution des techniques de doses

De même, la technicité des méthodes de dosage a fortement évolué. Il ne persiste plus de dosages gravimétriques, imprécis et peu reproductibles; ils ont été remplacés, chaque fois que cela a été possible, soit par des dosages volumétriques ou titrimétriques, soit par dosages spectrophotométriques précédés ou non d'une séparation chromatographique. La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est devenue petit à petit une méthode de choix pour les produits non volatils alors que la Chromatographie en phase gazeuse (CPG) est sans contexte la technique adéquate pour les substances volatiles, comme les constituants des huiles essentielles.

Là encore, une amélioration de la méthodologie par CLPH est notée: les temps de rétention, la résolution... sont dorénavant systématiquement décrits dans le protocole; dans certains cas, le chromatogramme type est présenté afin d'apporter une aide précieuse pour l'interprétation des données.

Parmi les monographies qui ont le plus évolué, celles sur les huiles essentielles viennent sûrement en tête. En dix ans, plus de 30 ont été mises au point et développées; elles comportent un profil chromatographique et des teneurs limites, inférieures et supérieures, apportant une garantie de pureté et évitant ou limitant les adultérations. Prouver l'absence de falsification[1] est un souci que l'essai de pureté, par CPG avec comme support une colonne chirale, permet de résoudre. Parmi les premières monographies comportant la recherche d'énantiomères par chromatographie chirale, celles des huiles essentielles de **Coriandre** et de **Lavande** entreront en vigueur en 2004.

Parallèlement, l'harmonisation des méthodes d'analyse s'est faite sentir dans l'apparition de monographies générales. Ainsi ont été récemment revues et améliorées les monographies **drogue végétale** (01/2002) et **extrait** (01/2003), qui définissent l'ensemble des critères généraux concernant ces entités. Certaines techniques générales, adaptables à un grand nombre de monographies, ont aussi été élaborées telles le dosage des huiles essentielles dans les drogues végétales (2002), le dosage des tanins (2002)... ou des protocoles concernant les impuretés comme la recherche des pesticides ou celle de la

[1] Soit reconstitution d'une huile essentielle à partir de produits chimiques de synthèse; soit ajouts dans une huile, de composés de synthèse.

contamination microbienne. L'amélioration de la définition des substances chimiques de référence (SCR) et des réactifs, ainsi que l'appréciation de leur degré de pureté, ont fait l'objet d'une attention particulière ces dernières années. Leur définition s'affine, soit en évaluant leur pureté par un dosage, soit en introduisant un facteur de correction, dans les déterminations concernées par leur utilisation. Le dernier supplément de la Pharmacopée européenne (Addendum 7) rend compte d'une révision importante de la liste des réactifs utilisés dans la Pharmacopée Européenne.

Les efforts sont poursuivis autant dans l'harmonisation des méthodes que dans l'évolution vers une meilleure qualité. Ils portent sur la définition de l'échantillonage ou sur le degré de pulvérisation. Plusieurs pistes pourraient aussi être envisagées. Parmi celles-ci, la restriction du nombre des solvants de migration en CCM. En effet, selon son initiateur et les habitudes de chaque laboratoire, et pour un même groupe de composés, les solvants de migration proposés sont extrêmement variés, sans justification. Ceci est préjudiciable à l'utilisateur qui doit adapter le système chromatographique à chaque drogue à étudier.

La même remarque pourrait être faite pour les témoins de référence, en CCM. Sauf quand le même témoin est utilisé pour le dosage, il est dommageable pour l'utilisateur de posséder une multitude de substances de référence dont la pureté devrait être contrôlée avant chaque utilisation. Quand on connaît le coût de ces substances ou leur instabilité, la pratique d'un contrôle de routine devient très difficile à réaliser. Le contrôle de l'extrait titré, purifié de Gingko Biloba, actuellement en enquête publique, en est un exemple typique.

Par ailleurs, des réflexions devront être menées afin de mieux adapter les méthodes d'analyse à la finalité des monographies. Le but est de contrôler la qualité d'une matière première avant son introduction dans un médicament et de vérifier qu'elle n'a pas subi de dégradation pendant ou après la fabrication de ce dernier. Aussi, le dosage doit porter sur les produits natifs existant dans la drogue (ex: les hétérosides flavoniques) et non sur des produits de dégradation (génines flavoniques) après une hydrolyse acide. Aucun renseignement sur la qualité initiale de la drogue, ni sur son bon état de conservation, n'est apporté par ce dernier type de dosage (ex: dosage des flavonoides totaux après hydrolyse dans la fleur de sureau).

Gingko biloba

L'appréciation de l'évolution de la qualité des drogues végétales fait appel soit à l'amélioration des méthodes d'analyse, soit à une augmentation des essais afin de mieux cerner les limites autorisées pour un médicament.

Ainsi, il est de plus en plus souvent envisagé d'introduire, dans les essais concernant les impuretés, la recherche des aflatoxines dont la méthode est soumise actuellement à l'enquête publique. Si leur présence peut être supputée dans des graines oléagineuses ou dans des racines, est-il raisonnable de les rechercher dans les parties aériennes, principalement les fleurs ou les feuilles?

Ou encore, la présence éventuelle de pesticides dans les huiles essentielles peut être envisagée pour les huiles essentielles obtenues par expression à froid, ou lorsque la matière première, en culture, a subi un traitement par des pesticides; mais est-il nécessaire, sans alourdir les contrôles à l'extrême, d'étendre une telle recherche à toutes les huiles essentielles?

Efficacité des drogues végétales et enregistrement

L'utilisation des plantes médicinales nous vient des plus anciennes traditions médicales. Transmise de civilisation en civilisation, elle marque notre attachement à un passé historique et culturel. Cependant, l'évolution des connaissances et la rationalisation des propos en matière de santé ne peuvent plus se contenter, a priori, d'une approche empirique.

Liste des plantes médicinales

Cette vision, assez récente, des plantes médicinales possédant une activité réelle, a conduit, en France, à la révision de la liste alphabétique des plantes médicinales, inscrite à la Pharmacopée Française. Créée en 1973 et revue une première fois en 1997, cette liste contient encore de nombreuses plantes aux vertus thérapeutiques douteuses. Pendant longtemps, le fait d'être inscrit à la Pharmacopée conférait, à un végétal, le statut de Plante Médicinale, même si son utilisation se limitait à celle d'un colorant (carthame...), un excipient (blé, pomme de terre...) ou encore un aromatisant (ambrette, estragon, basilic...). Une enquête publique a permis de recueillir l'avis des utilisateurs sur une première version de cette liste révisée. Le texte définitif est en cours de rédaction. En se fondant sur la documentation scientifique, il prend en considération les remarques faites sur les utilisations médicinales actuelles. Les espèces aux propriétés désuètes ou pour lesquelles la ou les allégations thérapeutiques, dont elles étaient parées, n'ont pu être prouvées, sont écartées.

Le même souci anime différents groupes et commissions concernant les médicaments à base de plantes. Le Groupe **Plantes** de la Commission d'AMM, en France, effectue un travail bibliographique aussi exhaustif que possible avant de prendre la décision d'inscrire une drogue dans la liste de celles pouvant faire l'objet d'un dossier aménagé d'AMM. L'OMS et l'European Scientifc Cooperative on Phytoterapy (ESCOP) élaborent des documents synthétiques très documentés allant dans le même sens. La deuxième édition de l'"ESCOP MONOGRAPHS" avec 80 monographies nouvelles ou entièrement révisées est une avancée intéressante dans ce domaine.

Le groupe HMPWP de l'EMEA examine également des dossiers similaires. Le but est, là encore, de distinguer les drogues végétales pour lesquelles un usage thérapeutique, dans un domaine, est bien établi, de celles pour lesquelles, seule, une longue tradition est reconnue.

Les progrès de la phytochimie ont permis d'identifier certains principes actifs de plantes médicinales et d'établir la corrélation entre activité et utilisation traditionnelle. Dans ce cas, la molécule a vite remplacé la drogue. Plus facile à manier, à doser, à introduire dans une spécialité, le constituant chimique isolé, même d'origine naturelle, conduit à l'abandon de la matière première et de ses préparations galéniques. La digitale pourprée, *Digitalis purpurea* L., et ses préparations galéniques (poudre titrée, teinture, extrait) n'ont plus qu'une utilisation anecdotique. Seuls les hétérosides cardiotoniques sont dorénavant introduits dans les spécialités pharmaceutiques.

Cependant, il apparaît que peu d'exemples récents montrent que des équipes de recherche ont trouvé le principe actif, nouveau et exploitable, d'une plante. La phytothérapie a donc encore très fréquemment recours à l'utilisation de drogues végétales et de leurs extraits plus ou moins élaborés. Par ailleurs, la thérapeutique familiale, qui se passe souvent d'une consultation médicale, et même du conseil du pharmacien, emploie en majorité des produits végétaux.

Améliorer la connaissance des plantes

La mise en place, en France dès 1983, d'un système d'enregistrement aménagé pour les produits de phytothérapie, traditionnellement utilisés, a permis le maintien du statut de médicament aux plantes médicinales. De plus, l'Avis aux fabricants 86/20 bis, en instaurant une rubrique de produits "utilisé dans..." à côté des produits de pure tradition, a laissé entrevoir une ouverture prometteuse pour une recherche d'efficacité des médicaments à base de plantes. Malheureusement, cette rubrique fut retirée des versions suivantes de l'Avis aux fabricants puis du cahier n° 3 de l'Agence, voir en annexe 4 p. 77.

Mais, l'impulsion était donnée. Pour maîtriser la qualité, il est devenu nécessaire de trouver un marqueur, responsable en partie de l'efficacité, qui rendrait compte de l'intérêt du médicament à mettre sur le marché. De nombreux efforts dans ce sens ont abouti à améliorer la connaissance des plantes, sur le plan chimique, tout d'abord, sur le plan galénique ensuite, et sur le plan pharmacologique enfin.

■ Sur le plan chimique, les publications scientifiques montrent une augmentation significative du nombre de molécules isolées et de leurs potentialités biologiques. Pour prendre des exemples ayant conduit à une meilleure maîtrise de la qualité, il peut être citer l'isolement des diterpènes du gattilier, *Vitex agnus castus*, (Pharmeuropa 15-2) ou celui des iridoïdes de la verveine officinale, *Verbena officinalis* (Pharmeuropa 15-3).

■ Sur le plan galénique, les extraits apparaissent de plus en plus complexes. Classiquement hydroalcooliques, ils deviennent aujourd'hui, hexaniques, acétoniques ou issus de protocoles d'extraction complexes et difficiles à simplifier dans la section Production d'une monographie. L'"Extrait sec, purifié, de..." est nouveau et pose le problème de la confidentialité du ou des brevets d'exploitation du produit commercialisé.

■ Quant au plan pharmacologique, les essais se multiplient. Il en est pour preuve l'abondante littérature sur les propriétés des plantes médicinales qui paraissent chaque mois. Encore faut-il pouvoir interpréter les diverses données. En effet, l'un des principaux points faibles des études sur les plantes est la diversité des méthodologies appliquées. En comparant les résultats sur deux végétaux revendiquant des allégations similaires, il est impossible de se faire une opinion quant à leur valeur relative, car, la partie de plante utilisée et l'extrait sont différents (solvant, concentration...); le modèle expérimental ainsi que la substance de référence diffèrent. Pour progresser, il devient indispensable, à court terme, de trouver des protocoles internationaux, validés et reconnus par tous, afin d'établir une échelle de valeur dans l'activité thérapeutique des drogues végétales. Des efforts sont faits. Par exemple, l'OMS a publié un test pour la mise en évidence des substances antipaludéennes qui permet à tous les chercheurs de la planète de comparer l'efficacité des substances isolées. Mais les exemples de cet ordre sont trop peu nombreux; la plupart du temps, chacun fait selon ses habitudes ou ses moyens. Pour tester une activité antiinflammatoire, faut-il prendre le test de l'inflammation de l'oreille de souris traitée par l'huile de croton ou celui de la patte de rat suite à une injection de carraghénates ou autre...

Ananas sativa

De plus, certains renseignements manquent souvent pour se faire une opinion raisonnable sur l'activité mais aussi sur la toxicité des drogues végétales. L'absence de données concrètes est à l'origine des accidents survenus avec le Kawa *(Piper methysticum)*, ou avec la germandrée petit-chêne *(Teucrium chamaedrys)*. Les études de cytotoxicité, de mutagénicité, de tératogénicité sont très parcellaires. Celles de pharmacovigilance sont quasiment absentes. Pour trouver une place équivalente aux médicaments de synthèse, les travaux sur les plantes médicinales doivent être poursuivis mais dans un esprit d'harmonisation communautaire afin que les études des uns servent aux autres.

Depuis l'élaboration de ce texte et la tenue des Entretiens du Carla sur la " La Phytothérapie de deuxième Génération", en décembre 2003, un certain nombre de textes annoncés comme devant être publiés ont paru.

Avril 2004 *Parution des Directives Européennes sur les Médicaments traditionnels à base de plantes (2004/24/CE). Mises en application à partir d'octobre 2005*

Juillet 2004 *Parution de la 5 ème Edition de la PHARMACOPÉE EUROPÉENNE (mise en application le 1 er janvier 2005) comprenant entre autres les Monographie : Huile essentielle de Coriandre - Huile essentielle de Lavande*

Juin 2004 *Dissolution du HMPWP (Herbal Medecinal Products Working Party) de L'E.M.E A*

Octobre 2004 *Création du HMPC (Herbal Medecinal Products Comittee) de L'E.M.E A*

Conclusion

Le bilan des dernières décennies est extrêmement positif et montre le dynamisme et la jeunesse de la phytothérapie pourtant connue et utilisée depuis la haute antiquité. Les recherches phytochimiques de plus en plus poussées, les études de mécanismes d'action, celles des interférences entre plusieurs substances au sein d'un même végétal n'ont jamais connu un tel essor. Espérons qu'il ne s'agira pas cependant d'un effet de mode. La future Directive Européenne sur les Médicaments de Tradition, en reconnaissant une existence légale aux produits présents sur le marché, ne va-t-elle pas décourager et, même, stopper les efforts de ceux qui pensent que la phytothérapie ne survivra que par un approfondissement des connaissances ?

Par ailleurs, vouloir trop bien faire peut conduire à la disparition de la phytothérapie. En effet, les coûts élevés de la recherche, tant au niveau qualité, qu'au niveau activité, sont un frein majeur à la fabrication de phytomédicaments. Une plante ou une molécule naturelle ne sont pas brevetables. Donc, les recherches de tous servent à chacun. Dans une société où la rentabilité est primordiale et les profils indispensables à la survie des entreprises, la question peut se poser. Si les exigences sont trop élevées, les plantes médicinales et les produits qui en découlent vont se retrouver dans le circuit des compléments alimentaires ou des produits agro-alimentaires, dans la grande distribution, sans aucune des garanties qui sont l'apanage de la Santé publique. ■

La phytothérapie de seconde génération. La démarche qualité

Pr Anne-Marie Mariotte
Professeur de Pharmacognosie - Faculté de Pharmacie de Grenoble

La démarche qualité en phytothérapie a subi une évolution importante depuis la parution en 1984 du premier avis aux fabricants concernant les médicaments à base de plantes.

Elle assure la maîtrise de la qualité, des risques, et de l'efficacité du médicament à base de plantes. Elle impose la maîtrise totale des processus et du produit, de la plante à la drogue, de la drogue à l'extrait, de l'extrait au produit fini.

Elle est liée à l'existence de référentiels de plus en plus précis: monographies générales et spécifiques de la pharmacopée européenne et française, cahier de l'agence n°3, directives de l'union européenne... voir en annexe 4 p. 77.

Les exigences sont de plus en plus grandes, les méthodes utilisées de plus en plus sophistiquées, ce qui devient très contraignant pour l'industriel. La réflexion portera sur les essais obligatoires à réaliser en routine et ceux qui peuvent être l'objet d'un contrôle périodique.

La phytothérapie de 2ème génération devra passer par une harmonisation de la réglementation concernant le médicament à base de plantes, et les compléments alimentaires à base de plantes au travers du rôle respectif des agences françaises AFSSAPS et AFSSA et de leur équivalent au niveau européen.

Il est urgent de favoriser l'innovation avec des propositions, de nouvelles plantes en particulier celles issues des départements et territoires d'outre mer, de nouvelles indications basées sur les données de l'ethnopharmacologie de nouvelles formes d'extraits plus concentrés en substances actives et qui pourraient revendiquer une indication malheureusement supprimée des recommandations du cahier de l'Agence n°3 "utilisé dans". ■

Perspectives for Herbal Medicinal Products

Active role of WHO

General guidelines and strategy papers

Monographs

Main discussion topic at the 10th International Conference of Drug Regulatory Agencies, ICDRA, Hong Kong, June 2002

La recherche actuelle en phytothérapie
Doit-elle s'organiser autrement ? Quels sont les objectifs ?

Pr Kurt Hostettmann
Institut de pharmacognosie et phytochimie
Université de Lausanne - Suisse

Introduction

Malgré les résultats spectaculaires obtenus ces dernières années dans le développement de nouveaux médicaments grâce à la biotechnologie, à la génétique et à la génomique, les plantes n'ont pas dit leur dernier mot. En effet, sur les quelques 350000 espèces que compte la Terre, seulement 10% environ ont été étudiées sur les plans phytochimiques et pharmacologiques. Parmi les grands médicaments issus du règne végétal récemment développés, il faut citer en premier lieu le taxol et ses dérivés pour le traitement de cancers gynécologiques, obtenus à partir de différentes espèces du genre *Taxus* (Taxaceae). Une autre substance d'origine végétale vient d'entrer dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux, à savoir la campthotécine issue de *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) pour le traitement de cancers colorectaux principalement.

Taxus baccata (Taxaceae)

Galanthus nivalis (Amaryllidaceae)

Une plante chinoise, *Artemisia annua* L. (Asteraceae) a fourni une substance d'origine terpénique, l'artémisinine, dont des dérivés hémi-synthétiques sont devenus des médicaments efficaces pour le traitement de la malaria, y compris la redoutable forme cérébrale de cette maladie parasitaire tropicale, qui tue chaque année encore des millions d'êtres humains dans les pays les plus défavorisés de la planète.

Avec le vieillissement de la population, on peut s'attendre à une augmentation importante de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Dans ce domaine aussi, les plantes peuvent freiner la progression de cette maladie dégénérative. Aux Etats-Unis et dans divers pays européens, la galanthamine, un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, a été enregistré avec l'indication traitement des troubles associés à la maladie d'Alzheimer. Cet alcaloïde est issu de diverses espèces du genre *Galanthus* (Amaryllidaceae), dont fait partie une plante bien connue chez nous, le perce-neige ou *Galanthus nivalis* L. Un autre alcaloïde, l'huperzine A au mode d'action similaire à celui de la galanthamine, issu de la mousse chinoise *Huperzia serrata* a également fait ses preuves dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Actuellement, la plante médicinale, dont les extraits standardisés figurent parmi

les phytomédicaments les plus vendus dans le monde, à savoir *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae), montre des effets bénéfiques dans le traitement de la démence associée à la maladie d'Alzheimer. Enfin les préparations à base d'extraits de soja (*Glycine max*; Fabaceae) et d'autres plantes contenant des phytoestrogènes trouvent toujours plus d'adeptes chez les femmes ménopausées.

La prévention des maladies par la consommation de plantes riches en constituants aux propriétés anti-oxydantes et capteurs de radicaux libres joue un rôle de plus en plus important. Une étude épidémiologique publiée récemment aux Etats-Unis conduite sur plus de 40'000 hommes a montré que ceux qui consomment 3-4 fois par semaine des aliments à base de tomate ont 30% moins de risque de contracter un cancer de la prostate. L'effet serait dû au lycopène, un caroténoïde contenu dans la tomate, un puissant capteur de radicaux libres.

Les voies de la recherche

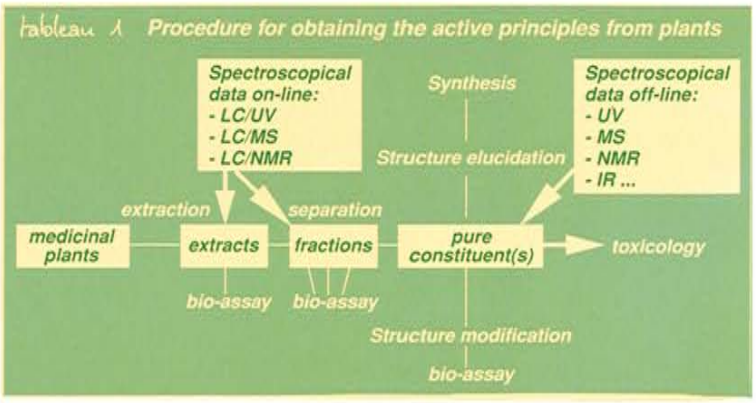
Découverte de nouvelles molécules actives d'origine végétale

Le règne végétal reste un réservoir encore peu exploité de molécules à découvrir. L'approche consiste à faire au départ une bonne sélection des plantes à étudier étant donné qu'il y a l'embarras du choix. Les critères de sélection peuvent être les suivants:

- informations issues de données de la médecine traditionnelle;
- données chimiotaxonomiques;
- diversité botanique (par ex. si possible accès à quelques espèces du plus grand nombre de familles);
- zoopharmacognosie (observation du comportement des animaux);
- observation des plantes dans le terrain;
- récoltes au hasard.

La première démarche consiste à faire une identification correcte des espèces récoltées. Malheureusement, les bons taxonomistes deviennent de plus en plus rares, surtout dans les pays en voie de développement. On peut faire appel à des institutions hautement spécialisées, comme par exemple le Kew Garden, situé dans la banlieue de Londres, pour confirmer ou réaliser l'identification d'échantillons d'herbier. Une attention particulière doit être portée au séchage du matériel végétal pour éviter la formation d'artéfacts.

La démarche pour passer de l'extrait végétal brut aux principes actifs est indiquée dans le schéma suivant: voir tableau 1



Le criblage chimique

En plus d'un criblage biologique ou pharmacologique, il est hautement recommandé de faire sur l'extrait brut un criblage chimique faisant appel aux techniques HPLC couplées avec des méthodes spectroscopiques comme l'UV, la spectrométrie de masse et la résonance magnétique nucléaire. Il sera possible ainsi d'obtenir pour chaque pic chromatographique

de l'extrait brut trois données spectrales qui permettront l'identification immédiate du pic si la substance en question n'a pas une structure trop compliquée (par ex. centres asymétriques, chaînes glycosidiques, etc.). Cette approche connue sous le nom de déréplication permettra aussi la mise en évidence de molécules aux caractéristiques spectroscopiques inhabituelles et ne correspondant pas à celles de banques de données. Elle augmente ainsi grandement les chances de découvrir des molécules nouvelles.

Les cibles biologiques et pharmacologiques

Pour une maladie donnée, la cible thérapeutique peut passer par l'inhibition d'enzymes, la liaison à des récepteurs, l'effet direct sur des cellules du corps ou encore l'attaque sur des intrus comme des bactéries, des champignons, des virus ou des parasites. La difficulté consiste à identifier la cible, puis d'imaginer le mode d'action avant de mettre au point les tests biologiques et pharmacologiques. À titre d'exemple, nous citerons la maladie d'Alzheimer qui affecte de plus en plus de personnes étant donné le vieillissement de la population. Les médicaments actuels les plus utilisés, qu'ils soient d'origine synthétique ou végétale comme la galanthamine ou l'huperzine A, sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. La recherche continue dans ce domaine, mais il semble maintenant que les inhibiteurs de la sécrétase pourraient devenir des agents thérapeutiques bien plus efficaces.

Criblage à haut débit

Bibliothèque d'extraits
Bibliothèque de fractions
Bibliothèque de produits purs
Efficacité de l'approche ?
Moyen débit ?

Huperzine A

Le criblage à haut débit

Cette approche pratiquée surtout par l'industrie pharmaceutique est très coûteuse. Les résultats dépendront des cibles biologiques choisies qui changent souvent, mais aussi des concentrations des échantillons à tester. Pour les extraits bruts ou fractions partiellement purifiées, les concentrations doivent être aussi élevées que possible afin de ne pas exclure les substances minoritaires de la plante. Le nombre d'échantillons à tester est en constante augmentation et pourrait bientôt atteindre 100 000 par jour. Est-ce la bonne approche d'augmenter sans cesse le nombre d'échantillons ? La sélection des échantillons et des cibles semble à priori plus importante et plusieurs laboratoires penchent plutôt pour cette approche. On parle alors de criblage à moyen débit qui offre de nombreux avantages.

Les procédés pour modifier la diversité des échantillons à soumettre au criblage

Il est maintenant bien établi qu'une plante soumise à des conditions de stress (par ex. attaque par des microorganismes, par des virus, radiations intenses, stress mécanique, etc.) va modifier la production de ses métabolites secondaires pour se défendre. Très à la mode sont maintenant les études métabolomiques (étude des modifications engendrées sur l'ensemble des constituants de la plante stressée par rapport à la plante naturelle).

On parle beaucoup d'OGM et de leurs dangers éventuels. Il n'existe cependant pratiquement pas d'étude métabolomique sur les plantes génétiquement modifiées. Comment l'introduction d'un gène va-t-elle modifier les métabolites secondaires ? Cette question est

d'une grande importance au moment où de nombreuses femmes ménopausées se ruent par ex. sur des extraits de soja. La teneur en isoflavones (phytoestrogènes) est-elle affectée par la modification génétique ?

On peut aussi modifier le contenu d'extraits végétaux en agissant directement sur les extraits bruts par des procédés enzymatiques et chimiques. À titre d'exemple, un criblage à haut débit d'extraits de saule ou de spirée utilisant des cibles enzymatiques ou des récepteurs ne permettrait pas de découvrir les propriétés anti-inflammatoires et analgésiques de ces plantes. En effet, elles contiennent une prodrogue, la salicine, qui devient seulement active sous forme d'acide salicylique après métabolisation (hydrolyse et oxydation par le cytochrome P450). De nombreux constituants de plantes ne deviennent actifs qu'après métabolisation. Une piste encore peu explorée, mais qui permettrait sans doute la découverte de molécules originales.

À mentionner encore la biocatalyse ou emploi d'enzymes qui peuvent intervenir directement dans la biosynthèse pour produire des substances données en plus grandes quantités. Et pour terminer, la culture de cellules végétales sous des conditions expérimentales modifiées pour conduire à une diversification du spectre des métabolites secondaires.

Plantes médicinales dont on ne connaît pas les principes actifs

Pour un certain nombre de plantes médicinales et de phytomédicaments couramment utilisés, on ne connaît pas les principes actifs. L'idéal est de tout mettre en œuvre pour les mettre en évidence pour comprendre le mode d'action et aussi pour les problèmes de qualité du médicament fini (standardisation sur les principes actifs). Cependant, il est parfois impossible d'identifier les principes actifs à cause de problèmes de synergie, de biodisponibilité et autres. Dans ces cas, il faut valider le médicament par des études cliniques sérieuses. Malheureusement, à l'heure actuelle beaucoup d'études cliniques dans le domaine des phytomédicaments sont réalisées avec un nombre trop limité de participants.

Recommandations

La recherche en phytothérapie est une démarche pluridisciplinaire qui fait appel à la biologie, à la médecine, aux sciences pharmaceutiques et à la chimie. Afin d'aboutir à des nouveaux phytomédicaments efficaces et sûrs, il faut considérer les points suivants:

- intensification des collaborations entre les différents acteurs concernés (surtout pharmacologues-chimistes);
- recherche de nouvelles molécules en tenant compte de la biodiversité existante encore peu exploitée, dans le respect de la Convention sur la Biodiversité de Rio de Janeiro;
- criblages chimiques et biologiques des extraits végétaux (utilisation des techniques HPLC couplées à l'UV, la spectrométrie de masse et à la RMN);
- meilleurs choix de cibles biologiques pour le criblage à haut débit;
- étude de plantes soumises à des conditions de stress, y compris modifications génétiques;
- mise en évidence des prodrogues dans des extraits bruts par action enzymatique ou chimique directe sur ces extraits;
- études cliniques plus poussées pour les plantes dont on n'arrive pas à identifier les principes actifs. ■

Bibliographie

D.J. Newman; G.M. Cragg; K.M. Snader. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. Journal of natural Products, 66, 1022-1037 (2003)

G.A. Cordell. Biodiversity and drug discovery - a symbiotic relationship. Phytochemistry, 55, 463-480 (2000).

L'ethnopharmacologie peut-elle apporter sa contribution à la phytothérapie de 2ème génération ?

Dr Bernard Weniger
Maître de conférence - Pharmacognosie et Molécules Naturelles Bioactives
Faculté de Pharmacie - Université Louis Pasteur - Strasbourg

Autour d'une définition de l'ethnopharmacologie

Poser la question de l'utilité de l'ethnopharmacologie dans la réflexion autour d'une phytothérapie de 2ème génération nous impose l'exercice préalable d'énoncer avec clarté une définition de cette discipline, qui bénéficie d'un intérêt soutenu depuis une vingtaine d'années, mais dont l'ambiguïté conceptuelle, pour certains, a conduit parfois à brouiller l'image.

L'ethnopharmacologie, comme son nom l'indique, tente de rassembler dans une approche complémentaire deux disciplines qu'apparemment tout sépare : l'ethnologie, dont l'approche s'inscrit dans une conception relativiste de la culture, et la pharmacologie qui relève, pour sa part, d'une conception positive, voire positiviste, du savoir, et de la biologie en particulier. Mais cette vision s'avère en réalité trop restrictive, car cette discipline agrège également d'autres compétences, celles de l'historien des sciences, du botaniste, du pharmacognoste et du phytochimiste, pour n'en citer que les plus marquantes.

Galien (129-199 apr. J.-C.), médecin et grand voyageur.

Alors que l'ethnobotanique s'intéresse d'une manière générale à l'interaction entre les plantes et les sociétés humaines, nous dirons que l'ethnopharmacologie, située à l'interface des sciences humaines et des sciences du vivant, vise d'une manière plus particulière à l'exploration interdisciplinaire des matières premières et des pratiques et savoirs s'y rattachant que les cultures vernaculaires mettent en œuvre pour agir sur le vivant à des fins thérapeutiques, préventives ou diagnostiques.

Savoirs anciens, accessibles uniquement à travers l'étude de documents historiques, ou traditions orales, vivantes, recueillies grâce au travail de terrain du chercheur, l'ethnopharmacologie s'intéresse par son approche à ces deux champs d'investigation, même si les méthodologies utilisées, la mise en relation et l'exploitation des données, peuvent être différentes. Encore faut-il rappeler qu'un examen rigoureux des sources anciennes, si elles existent, rend possible une mise en perspective des usages actuels, et renseigne en conséquence sur leur éventuelle originalité.

L'ethnopharmacologie dans sa perspective historique

Si l'usage des plantes médicinales est attesté depuis l'époque néolithique, les premières tentatives de codification qui nous soient parvenus datent de l'époque sumérienne et de l'ancienne Égypte. Le papyrus Ebers, qui date du XVe siècle avant notre ère, décrit ainsi l'usage d'une trentaine d'espèces médicinales dans l'Égypte ancienne.

Les principes fondamentaux des médecines traditionnelles chinoise et ayurvédique sont formalisés avant même l'ère chrétienne dans des corpus médicaux qui traitent non seulement de l'étiologie et de la nosologie des principales maladies, mais également des drogues médicinales utilisées pour les soigner.

En Europe, à la même époque, Théophraste (370-285 av. J.-C.) établit une classification des plantes dans son ouvrage *Historia plantarum*. Dioscoride inventorie plus de 500 drogues d'origine minérale, végétale ou animale dans un traité écrit en grec en 77 après J.-C, et qui sera traduit en latin au XVe siècle, sous le titre "*De Materia Medica*". 54 de ces drogues figurent toujours parmi la liste des plantes médicinales essentielles établie en 1978 par l'OMS. Galien (129-199 apr. J.-C.), médecin et grand voyageur, écrira de nombreux ouvrages sur la médecine et les plantes médicinales de l'époque. Ces différents auteurs, par leur importance, représentent sans nul doute les figures fondatrices de l'ethnopharmacologie occidentale.

L'époque des grandes découvertes favorisera l'interpénétration des cultures et la circulation des matières premières aussi bien alimentaires que médicinales. Ainsi, les colons européens apporteront au Nouveau Monde non seulement leurs conceptions du corps et de la maladie, fondées sur la théorie humorale issue des médecines hippocratique et arabe, mais également certains des remèdes et plantes médicinales utilisés à l'époque en Europe.

L'ethnopharmacologie perçue dans sa perspective historique

L'exploration des savoirs anciens :

Papyrus d'Ebers

« Remède pour chasser le sang qui est dans les yeux :
ocre rouge: 1
malachite: 4
galène: 1
bois pourri: 1
caroube: 1
eau: 1
Ce sera broyé finement et placé dans les yeux »

Le papyrus Ebers, XVe siècle avant notre ère.

Inversement, à la suite de la découverte de la route maritime des Indes et de l'Amérique, de nouvelles plantes alimentaires et drogues médicinales seront introduites en Europe aux XVIe et XVIIe siècles. Certaines de ces drogues comme le thé et le café, comme toniques, la racine d'ipéca, comme vomitif, et surtout l'écorce de quinquina, drogue fébrifuge et antipaludique très estimée rapportée du Pérou, vont connaître un succès immédiat et durable.

Les apports de l'ethnopharmacologie à la thérapeutique moderne

Le XIXe siècle sera le grand siècle de l'essor de la médecine et de la pharmacie. De nombreux principes actifs seront isolés des drogues médicinales traditionnelles. C'est le cas des alcaloïdes comme la morphine, la quinine, la cocaïne, la colchicine... puis ultérieurement des hétérosides comme la digitaline et l'ouabaïne.

Ce mouvement sera poursuivi et amplifié au XXe siècle grâce au développement des disciplines pharmaceutiques et à l'évolution des techniques instrumentales de recherche. Le tableau 1 donne ainsi une liste, non exhaustive, de 40 molécules naturelles bioactives découvertes grâce à l'ethnopharmacologie, dont la plupart sont utilisées, aujourd'hui encore, en thérapeutique. Voir tableau 1

Quinine

Écorces de Quinquina.

Mais devant le développement des médicaments chimiques, l'usage traditionnel des plantes médicinales et des préparations à base de plantes médicinales amorcera un déclin au cours du XXe siècle. Parallèlement, l'espace consacré aux monographies de plantes, ou aux préparations à partir de plantes dans les Pharmacopées diminuera. Ainsi, dans la Pharmacopée française, le nombre de monographies végétales passera de 471 dans la 4e édition du Codex en 1884 à moins de 250 dans 8e édition de 1965. De nombreuses plantes, ou préparations à base de plantes seront ainsi écartées, parce que leur intérêt thérapeutique n'était plus justifié, ou que leur usage était tombé en désuétude.

tableau 1 **40 molécules naturelles bioactives découvertes grâce à l'ethnopharmacologie**

Molécule	Utilisation en thérapeutique	Source végétale
Ajmaline	Anti-arythmique	Rauvolfia spp.
Atropine	Mydriatique	Atropa belladonna
Benzoate de coniféryle	Désinfectant	Styrax tonkinensis
Camphre	Antirhumatismal	Cinnamomum camphora
Cocaïne	Anesthésique local	Erythoxylon coca
Codéine	Antitussif	Papaver somniferum
Colchicine	Antigoutteux	Colchicium autumnale
Déserpidine	Antihypertenseur	Rauvolfia canescens
Dicoumarol	Antithrombotique	Melilotus officinalis
Digoxine	Antifibrillant	Digitalis lanata
Émétine	Antidyssentérique	Psychotria ipecacuanha
Éphédrine	Sympathomimétique indirect	Ephedra sinica
Eugénol	Analgésique dentaire	Syzygium aromaticum
Gallotanins	Antihémorroïdaire	Hamamelis virginia
Hyoscyamine	Anticholinergique	Atropa belladona
Morphine	Analgésique	Papaver somniferum
Noscapine	Antitussif	Papaver somniferum
Ouabaïne	Cardiotonique	Strophantus gratus
Papaïne	Mucolytique	Carica papaya
Papavérine	Antispasmodique	Papaver somniferum
Physostigmine	Antiglaucomateux	Physostigma venenosum
Picrotoxine	Antidote des barbituriques	Anamirta cocculus
Pilocarpine	Antiglaucomateux	Pilocarpus jaborandi
Podophyllotoxine	Anti-condylome	Podophyllum peltatum
Proscillaridine	Cardiotonique	Drimia maritima
Protovératrine	Antihypertenseur	Veratrum album
Pseudoéphédrine	Décongestionnant	Ephedra sinica
Psoralène	Traitement du vitiligo	Psoralea corylifolia
Quinine	Antimalarique	Cinchona pubescens
Quinidine	Anti-arythmique	Cinchona pubescens
Rescinnamine	Antihypertenseur	Rauvolfia serpentina
Réserpine	Antihypertenseur	Rauvolfia vomitoria
Sennosides	Laxatif	Cassia angustifolia
Scopolamine	Anti-nauséeux	Hyoscyamus niger
Tubocurarine	Relaxant musculaire	Chondrodendron tomentosum
Téniposide	Antinéoplasique	Podophyllum peltatum
Théophylline	Anti-asthmatique	Camellia sinensis
Vinblastine	Maladie de Hodgkins	Catharanthus roseus
Vincristine	Antileucémique	Catharanthus roseus
Xanthotoxine	Traitement du vitiligo	Ammi majus

L'évolution du phytomédicament en France après 1970

C'est à partir des années 70, au moment où le déclin du remède phytothérapique au bénéfice du médicament de synthèse apparaissait inéluctable, que ce mouvement s'inverse, avec un regain d'intérêt de la part du public pour les médecines dites "douces", moins iatrogènes, et pour la phytothérapie en particulier. Parallèlement, des dispositions réglementaires vont être adoptées. Tout d'abord, un certain nombre de plantes médicinales, abandonnées dans les éditions antérieures du Codex, vont réintégrer le giron pharmaceutique dans la 9e édition de la Pharmacopée française de 1976, sous la forme de deux listes mises au point par les autorités sanitaires compétentes.

Par ailleurs, pour assainir le marché des produits "phyto" et conserver une réelle tradition thérapeutique dans ce domaine, un groupe d'experts sera chargé d'amorcer une réflexion sur la réglementation du médicament de phytothérapie, afin de pouvoir en assurer la conformité, la qualité et la sécurité d'emploi, avec un rapport bénéfice/risque optimal pour l'utilisateur.

Cette réflexion, fondée sur une recherche bibliographique extensive et dont l'ambition sera de concilier la rationalité scientifique et la connaissance empirique, fruit de l'observation et de l'expérimentation humaine, visera à réaliser une sélection parmi les plantes médicinales de la Pharmacopée française, pour retenir celles dont l'usage traditionnel est reconnu et dont l'innocuité est garantie.

La mise en place de l'AMM "plantes"

Les conclusions de l'expertise aboutiront à la mise en place d'une AMM dont le dossier sera "allégé" par le Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi de l'époque, pour les spécialités pharmaceutiques à base de plantes ou de préparations à base de plantes provenant d'une liste positive d'espèces médicinales, dont les indications thérapeutiques, liées à la tradition, ne touchent que des pathologies mineures.

Étant donné le recul d'utilisation traditionnel, et compte tenu du coût et de la complexité pour démontrer une efficacité clinique dans ce type de pathologies, aucune documentation ni évaluation clinique ne sera exigée dès lors que le demandeur respectera les limites fixées par le texte. Cette décision donnera lieu en 1986 à la publication par l'Agence du Médicament d'un premier "avis aux fabricants", qui sera actualisé en 1990 sous la forme d'un fascicule spécial du B.O. (90/22 bis), fixant les règles de la procédure, la nature des plantes considérées et les indications thérapeutiques associées.

Ce dernier précisait qu'était concerné l'ensemble des médicaments à base de plantes revendiquant une indication thérapeutique précédée, soit de la mention "traditionnellement utilisé dans...", soit de la mention "utilisé dans...". Cette dernière mention visait des revendications liées à des usages pour lesquels subsistait un manque de recul d'utilisation, ce qui justifiait des niveaux d'exigence analytique, toxicologique et même cliniques supplémentaires, déterminés au cas par cas par l'autorité compétente. Ce document se voulait donc évolutif, prêt à s'enrichir de nouvelles plantes et de nouvelles indications. L'avis laissait au demandeur une grande souplesse d'innovation (choix de nouvelles drogues, choix de nouvelles indications), à condition de justifier et d'argumenter sa démarche.

Le fascicule paru en 1998 sous le nom "Médicament à base de plantes" dans les Cahiers de l'Agence n°3, voir en annexe 4 p. 77, définira une nouvelle liste de 196 plantes pour 47 indications thérapeutiques et évoquera la possibilité d'utiliser des variétés, sous-espèces et espèces voisines. La définition des préparations à base de plantes restera volontairement flexible, pour permettre au fabricant de développer ses capacités d'innovation, à condition de conserver l'harmonie des constituants de la drogue d'origine.

Toutefois, vu l'absence de propositions de la part des fabricants pour la commercialisation de nouvelles drogues médicinales, ce document ne reprendra pas la distinction précédente entre les mentions "traditionnellement utilisé dans..." et "utilisé dans..." dans sa formulation.

Un bilan en demi-teinte

Si de nombreux phytomédicaments issus de l'AMM "allégé" ont suscité un engouement certain auprès du public, il n'en demeure pas moins que peu d'industriels français ont joué la carte de l'innovation, aussi bien en ce qui concerne les produits proposés que les procédés de fabrication utilisés. Les raisons profondes de cet état de fait restent à analyser : recherche en amont insuffisante, absence d'incitation pour creuser des pistes existantes, frilosité devant l'investissement nécessaire pour réaliser les études complémentaires éventuellement nécessaires, crainte d'ouvrir la voie à la concurrence..., la question reste posée.

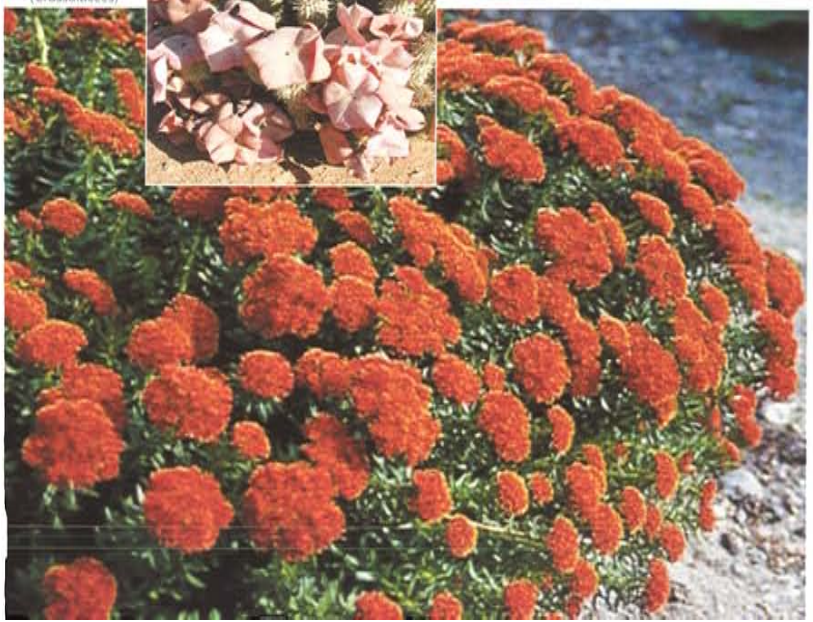
On peut en tout cas s'étonner de cet ancrage sur des plantes et des traditions d'utilisation figées depuis des décennies, pour lesquelles peu de travaux de validation scientifique modernes sont disponibles, alors que dans d'autres pays, en Allemagne notamment, la recherche et le développement de médicaments à base de

plantes témoignent d'un dynamisme incontestable. En tout état de cause, il ne fait guère de doute que le cadre réglementaire français, aussi excellent qu'il a pu apparaître en son temps, montre aujourd'hui ses limites, en ne suscitant que des nouveautés ponctuelles.

Il est vrai que la situation actuelle souffre de difficultés d'origines diverses. La libre circulation des produits et marchandises en Europe entraîne le développement d'un marché anarchique de «génériques» de phytothérapie sous des terminologies diverses : compléments alimentaires, suppléments diététiques, aliments fonctionnels, nutraceutique, alicaments, compléments de beauté, etc. L'absence d'une réglementation précise concernant les "allégations" à la disposition des promoteurs de ces produits et l'incertitude concernant leur qualité et leur sécurité d'emploi peuvent constituer une tromperie pour le public et entraîner des risques dans leur utilisation. La libération hors du circuit pharmaceutique de nombreuses plantes médicinales en Belgique et en Italie, ainsi que les ventes de produits par correspondance et par internet, ajoutent à la confusion ambiante.

Du côté du consommateur, on assiste à un changement dans les habitudes de consommation et à une évolution des représentations liées à la santé et à sa prévention, avec la mise en avant de concepts comme le "bien-être" et le "confort", associés à un souhait d'information pour une automédication responsable, clairement revendiquée. Plus encore, la phytothérapie, grâce à sa médiatisation, constitue aujourd'hui un symbole de la modernité, et non plus seulement une référence à la tradition. Le consommateur est friand d'innovation, encore faut-il que la réponse qui lui soit apportée s'inscrive dans une démarche de qualité et de sécurité d'emploi irréprochables.

Hoodia sp. (Cactacées)



Rhodiola rosea (Crassulacées)

Une recherche bien vivante

Les recherches portant sur la validation d'usages traditionnels ont réalisé des avancées significatives ces dernières années. Les exemples ne manquent pas dans la littérature scientifique, et de nombreuses molécules naturelles prometteuses se trouvent actuellement en phase clinique. C'est le cas de la prostratine, molécule anti-HIV isolée d'*Homolanthus nutans* (Euphorbiacées), une espèce polynésienne utilisée localement comme fébrifuge et antivirale, ou du P57, un composé pour le traitement de l'obésité, extrait d'un cactus du genre *Hoodia*, utilisé traditionnellement comme coupe-faim par l'ethnie sud-africaine San. D'autres travaux, sur des extraits de drogues médicinales, ont contribué récemment à la validation clinique d'usages traditionnels. Citons, par exemple, la confirmation de l'activité psychostimulante et adaptogène d'un extrait de *Rhodiola rosea* (Crassulacées), utilisée traditionnellement en Russie et Scandinavie pour lutter contre la fatigue et la dépression.

Parallèlement, plusieurs initiatives régionales ont abouti à la publication de recherches ethnopharmacologiques inédites. C'est le cas de l'ouvrage "La Pharmacopée Caribéenne", résultat d'un travail collectif et pluridisciplinaire dans le cadre du programme TRAMIL, programme de recherche appliqué sur les pratiques médicinales populaires dans l'espace caraïbe, départements français d'outremer

compris. Cet ouvrage est le fruit de nombreuses enquêtes ethnopharmacologiques réalisées selon une méthodologie quantitative dans les régions insulaires et côtières d'une quinzaine de pays allant du Golfe du Mexique à la Guyane, et dont les résultats furent discutés et validés lors de plusieurs séminaires de synthèse.

Cette analyse fait le point sur la connaissance scientifique des espèces médicinales, et a dégagé une sélection limitée de 86 espèces médicinales régionales, répondant à un certain nombre de critères d'efficacité et de sécurité, qui ont été réunies sous forme de monographies d'usage. Cette initiative a abouti à une démarche de la part d'un groupe de pharmaciens guadeloupéens auprès de l'AFSSAPS, visant à inscrire dans la liste des plantes médicinales de la Pharmacopée française certaines des espèces médicinales inclues dans la "La Pharmacopée Caribéenne".

Conclusions

Nous sommes convaincus de l'intérêt de l'outil ethnopharmacologique dans la recherche de pistes permettant à l'industrie pharmaceutique d'exploiter au mieux ses compétences et au consommateur de profiter au mieux des innovations mises sur le marché. Les évolutions récentes dans le domaine du phytomédicament nous poussent à proposer une double approche:

■ Mieux ajuster la veille ethnopharmacologique effectuée par l'industrie pharmaceutique vers des plantes pouvant être utilisées en prévention ou dans des pathologies "en phase" avec la demande actuelle du public, notamment dans des domaines comme l'obésité, les activités antioxydantes, les pathologies bénignes de type articulaire ou circulatoire, ou encore les pathologies chroniques mineures, en général.

Cette démarche demande une réflexion interdisciplinaire pour fixer la pertinence de l'information ethnopharmacologique disponible, souvent de valeur inégale. Elle ne concerne d'ailleurs pas uniquement les espèces médicinales exotiques et peu connues, mais pourra s'attacher également à une mise en perspective des usages anciens de plantes plus courantes, pour lesquelles une codification parfois réductrice n'a retenu que quelques aspects thérapeutiques particuliers.

■ Porter le champ de la réflexion et de l'analyse aux traditions et plantes médicinales des départements et territoires de l'Outre-mer français. En effet, nous disposons aujourd'hui de travaux ethnopharmacologiques très documentés sur les usages traditionnels de ces régions, réalisés le plus souvent par des chercheurs appartenant à des équipes scientifiques reconnues.

La diversité des traditions thérapeutiques, la richesse floristique locale et l'appartenance de ces régions à la République française, constituent autant d'éléments extrêmement favorables, tant du point de vue de l'innovation et de la valorisation des ressources locales, que de celui lié aux aspects administratifs et réglementaires. Il existe enfin, dans la plupart de ces régions, un tissu scientifique et industriel émergent, susceptible d'œuvrer en partenariat avec les entrepreneurs de la métropole.

Pour conclure, je souhaiterais indiquer quelques pistes supplémentaires insuffisamment explorées: à titre d'exemple, il me paraît judicieux de reprendre la réflexion sur les plantes médicinales figurant dans certains ouvrages de référence comme "L'officine" de F. Dorvault ou encore les "Ressources médicinales de la Flore française" de G. Garnier, L. Bézanger-Beauquesne et G . Debraux. De la même manière, un examen approfondi des monographies de plantes médicinales publiées par la Commission E allemande devrait favoriser l'émergence d'idées nouvelles et conduire les industriels français à valoriser au mieux leur savoir-faire dans un marché du phytomédicament qui s'annonce prometteur. ■

Bibliographie

L'ethnopharmacologie: une approche pluridisciplinaire. José R. Dos Santos et Jacques Fleurentin in Ethnopharmacologie. Sources, méthodes, objectifs. Editions Orstom – SFE (Colloques et séminaires), Paris-Metz, 1991, 493 p.

Des Sources du Savoir aux Médicaments du Futur, Actes du 4e Colloque Européen d'Ethnopharmacologie SFE et IRD Editions, Paris, 2002, 468 p.

Médicaments à base de plantes Les Cahiers de l'Agence N°3 Agence du Médicament, Paris, 1998

The ethnobotanical approach to drug discovery Paul Cox and Michael J. Balik Scientific American 1994: 270(6): 82-87

A double-bind, placebo controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of Rhodolia rosea SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen.

Phytomedicine 2000; 7 (2): 85-89

A succulent cure to end obesity Martina Habeck Drug Discovery today 2002; 7 (5):280-281

Pharmacopée caribéenne TRAMIL L. Germosén, B. Weniger, A. Carballo, S. Lagos-Witte Editions E. Désormeaux, Fort-de-France, Martinique, France, 1999, 491 p.

L'officine - F. Dorvault Editions Vigot, Paris, 23e édition, 1995, 2124 p.

Ressources Médicinales de la Flore française G. Garnier, L. Bézanger-Beauquesne et G. Debraux Editions Vigot, Paris, 1961, tome 1 et 2, 1510 p.

The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines M. Blumenthal, W. Busse, A. Goldberg, J. Gruenwald, T. Hall, C.W. Riggins, R.S. Rister The American Botanical Council, Austin TX, USA, 1998, 685 P.

La phytothérapie : une réalité ternaire

Dr Francis Alliot
Médecin généraliste – Paris

La phytothérapie est un outil thérapeutique utilisant la plante médicinale. Cette utilisation peut se faire de différentes manières et suivant trois niveaux, que nous définirons ainsi : traditionnel, pharmacologique et symptomatique, clinique.

Utilisation de la plante médicinale au niveau traditionnel

L'utilisation traditionnelle de la plante médicinale constitue le premier niveau de compréhension. Des propriétés ont ainsi été mises en évidence par l'expérience et ne se sont jamais trouvées démenties par l'usage. Les indications qui en découlent ont fait leur preuve pratique. Elles sont reproductibles et sont reconnues par la plupart des pharmacopées.

L'intérêt de cette approche se trouve dans l'expérience de la plante médicinale faite à grande échelle et sur une durée importante.

Exemple : ail *(Allium sativum)*

Liliacée - Partie utilisée : Bulbe

Propriétés retenues de l'usage

- **Tonique**, par ses propriétés : tonique général, apéritif, digestif (eupeptique) ;
- **Anti-infectieux**, utilisé alors dans la lutte contre la peste, le choléra, la tuberculose et parasitoses, par ses propriétés : antiseptique, antihelminthique ;
- **Hypotenseur**, par ses propriétés : antispasmodique, diurétique ;
- **Dissuaderait** de la morsure des vampires...

Limites de ce niveau d'utilisation

Les limites de l'utilisation de la plante médicinale à un niveau traditionnel sont celles tracées par l'insuffisance des connaissances aussi bien pharmacologiques que médicales : physiologiques, physio-pathologiques, cliniques.

Utilisation de la plante médicinale à un niveau pharmacologique

Les insuffisances et oublis de l'approche traditionnelle ont conduit à l'étude nécessaire de la plante médicinale à un niveau scientifique et pharmacologique.

À ce niveau, les propriétés de la plante médicinale ont fait l'objet de démonstrations expérimentales in vitro ou in vivo, chez l'animal et/ou chez l'homme. Ces études :

- **démontrent** l'activité et les propriétés des extraits totaux de la plante ou de certains de ses constituants appelés principes actifs ;
- **confirment** ou infirment les données issues de la tradition ;
- **étudient** les formes galéniques les plus appropriées à son utilisation.

L'intérêt de ce niveau d'analyse est:

- **de permettre une utilisation** de la plante médicinale suivant des critères pharmacologiques précis;
- **de resituer l'étude** de la plante médicinale dans le seul cadre scientifique actuel, sortant alors des imprécisions et redites infondées.

Exemple: ail *(Allium sativum)*

Propriétés confirmées expérimentalement

- **Anti-infectieux**, par ses propriétés: antiseptique, bactériostatique, fongicide (dermatophytes, levures, pathogènes, candida albicans), antihelminthique;
- **Sympatholytique**: inhibe la libération des catécholamines, de ce fait l'ail a des propriétés: chronotrope négatif, vasodilatateur artériolaire et capillaire (périphérique, cérébral), hypotenseur (également par l'augmentation de l'activité de l'oxyde nitrique (NO);
- **Anti-athéromateux**, par ses propriétés: hypoglycémiante: rôle de l'allicine comparable à celui du tolbutamide, hypolipémiante: inhibition indirecte de la HMG co-A réductase par les composants organo-sulfurés, inhibition directe de la biosynthèse du cholestérol par l'allicine et les ajoènes;
- **Anti-agrégante plaquettaire**: rôle des ajoènes dans le blocage de la synthèse de la thromboxane A2 par inhibition de la thromboxane synthétase et augmentation de l'activité fibrinolytique; anti-agrégant plaquettaire également par l'augmentation de l'activité de l'oxyde nitrique (N0);
- **Diurétique volumétrique** (rôle des fructosanes communs à de nombreuses alliacées).

Alium Sativum

Cynara Scolymus

Limites de ce niveau d'utilisation

Les limites de l'utilisation de la plante médicinale à un niveau pharmacologique sont celles imposées par la stricte analyse du produit et de son effet direct symptomatique et pharmacologique.

Les problèmes se posent à plusieurs niveaux:

- **la multiplicité et la complexité des constituants** de la plante médicinale rendent son étude pharmacologique difficile (exemple des huiles essentielles);
- **l'obtention de résultats paradoxaux: exemple de l'artichaut** *(Cynara scolymus)* dans lequels sont présents les acides chlorogénique, malique, citrique et succinique; aucun de ces acides pris isolément n'a de propriété pharmacologique, alors que l'ensemble des acides possède des propriétés cholérétiques et diurétiques (synergie), potentialisé par les autres constituants de la plante, en particulier les sels de potassium et les flavonoïdes. **Exemple de la poudre d'ail** dans laquelle on a pu isoler à la chromato-graphie 15 constituants. L'étude pharmacologique de chacun d'eux a permis de constater: pour 9 d'entre eux, l'effet anti-athéroscléreux et anti-athérogène, 1 ne possède aucune activité anti-athérogène ou anti- athéroscléreuse, l'ajoène, principe actif hypolipémiant, n'a été isolé que dans une seule fraction active. **Exemple de l'huile essentielle de thym** *(Thymus vulgaris)*. Elle est, quelle que soit sa variété, un vagolytique très puissant; son action clinique lui reconnaît de ce fait des propriétés inhibitrices des sécrétions en général. Elle pourra donc présenter, chez le sujet vagotonique, des propriétés cliniques régulatrices de la sécrétion insulinique alors qu'aucun de ses constituants ne possède de propriétés pharmacologiques agissant directement sur la sécrétion d'insuline.

Les difficultés d'étude et d'utilisation qui résultent d'une approche strictement pharmacologique de la plante médicinale, et la recherche d'une puissance d'action, ont ouvert la voie:

- **à l'extraction** et à l'isolement du principe actif de la plante médicinale;
- **à la recherche** d'une augmentation de son activité par hémisynthèse;
- **puis à la synthèse** de molécules nouvelles, et ont par conséquent conduit à l'abandon de l'utilisation de la plante médicinale...

Utilisation de la plante médicinale à un niveau clinique

La phytothérapie clinique

La seule prise en compte du produit peu ou pas intégré dans la réactivité physiologique de l'individu, a conduit au concept de Phytothérapie Clinique.

Au niveau du matériel thérapeutique, ces résultats paradoxaux renvoient:

- **aux notions de synergie** et de potentialisation de différents constituants de la plante;
- **à l'intérêt d'étudier** et d'utiliser le totum de la plante et non plus tel ou tel principe actif isolé;
- **à la nécessité de prendre en compte** la réactivité physiologique de l'organisme par une approche clinique, et non pas uniquement pharmacologique.

La Phytothérapie Clinique resitue l'étude de la plante médicinale, à partir des données issues de la tradition et des connaissances pharmacologiques fondamentales indispensables, dans le cadre de son utilisation clinique. Elle la place dans un contexte qui tient compte du produit thérapeutique, mais aussi de l'individu qui le reçoit avec sa réalité et sa réactivité physiologique et biologique. Elle intègre l'étude de la plante médicinale dans une physiologie du vivant, de l'individu, avec ses **notions fondamentales de dynamique, d'inter-relation, de relativité et de globalité.**

L'étude de cette fonctionnalité interne de l'homme se trouve définie par l'endobiogénie (**endo**: dedans - **bio**: vie - **génie**: disposition naturelle et par extension: production, formation) développée au sein de la Société Française d'Endobiogénie et Médecine (SFEM, Président Dr. Christian Duraffourd) qui recouvre la véritable notion de terrain dans le sens propre du terme, avec son système régulateur et gestionnaire: le système endocrinien et sa "courroie de transmission" que représente le système neuro-végétatif.

La complexité devient valeur

Parmi les différents outils thérapeutiques, la plante médicinale permet de répondre au mieux à cette approche endobiogénique. Sa complexité devient alors une richesse:

- **La multiplicité** et la complémentarité de ses constituants et principes actifs, avec les notions de synergie et de potentialisation, permettent d'utiliser des doses moindres qu'avec un principe actif isolé pour un même niveau d'activité, évitant alors les effets secondaires spécifiques des fortes doses; exemple de Spiraea ulmaria versus acide acétyl-salicylique.
- **Issus du vivant**, ses principes actifs ont des structures proches, voir analogues, aux différentes structures moléculaires, enzymatiques et hormonales de l'être humain. De ce fait, ces principes actifs s'intègrent beaucoup mieux dans les processus de régulation physiologique de l'organisme (notions de biodisponibilité).
- **La Phytothérapie Clinique**, dans son approche endobiogénique, permet l'utilisation de doses physiologiques, évitant ainsi le recours à des doses substitutives et à des produits contraignants sur le plan biologique, contrainte liée à leurs effets pharmacologiquement très actifs.
- De ce fait, la Phytothérapie Clinique permet la mise en place d'un traitement non substitutif et surtout de régulation. L'adéquation entre le meilleur profil d'activités de la plante avec ses indications, et l'ensemble de la symptomatologie du patient avec les différents déséquilibres physiologiques y conduit, permettant la mise en place d'un véritable traitement symptomatique et étiologique spécifique à l'individu.

Philipendula Ulmaria

Exemple : ail *(Allium sativum)*

Propriétés établies par la clinique

■ **Anti-athéroscléreux global** :
▪ à tropisme métabolique : hypoglycémiant, hypolipémiant ;
▪ à tropisme vasculaire : antispasmodique musculotrope, antiscléreux, hypotenseur, coronarodilatateur musculotrope.
▪ à tropisme hématologique : anti-agrégant plaquettaire, fibrinolytique, anti-infectieux.

■ **Dépuratif :** cholérétique (par ses dérivés soufrés, action hypolipémiante), eupeptique, facilite l'activité périphérique de l'insuline (hypoglycémiant), diurétique volumétrique, antiseptique au spectre large, désinfectant intestinal, antihelminthique.

■ **Activité neuromusculaire lisse :** antispasmodique musculotrope, coronarodilatateur musculotrope, hypotenseur.

■ **Activité neuro-végétative :** antispasmodique neurotrope, sympatholytique, chronotrope négatif, bathmotrope négatif.

■ **Activité endocrinienne :** participe à l'action hypoglycémiante du pancréas endocrine, stimulant thyroïdien.

■ **Anti-infectieux :** antiseptique, fongicide (dermatophytes, levures pathogènes, candida albicans), antihelminthique.

Les indications thérapeutiques découlent des propriétés retenues par chacun de ces niveaux d'étude: traditionnel, pharmacologique et clinique.

Il en est de même des contre-indications absolues ou relatives :
▪ **absolues** : hyperthyroïdie
▪ **relatives :** essentiellement cardio-vasculaires (hypotension, bradycardie et hypo-excitabilité myocardique).

Bibliographie

[1] Bruneton J. : Eléments de Phytochimie et de Pharmacognosie. Lavoisier, 1988.

[2] Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M. : Les Plantes dans la Thérapeutique Moderne. Maloine, 1975.

[3] Delaveau P. : Histoire et Renouveau des Plantes Médicinales. Albin Michel, 1982.

[4] Duraffourd C., Lapraz JC. : Traité de Phytothérapie Clinique. Masson, 2002.

[5] Duraffourd C., Lapraz JC., Chemli R. : La Plante Médicinale, de la Tradition à la Science. Grancher, 1997.

[6] Symposium of the chemistry, pharmacology and medical. applications of Garlic, 23-25 Février 1989, Lüneberg, Allemagne in Cardia/Dg)! in Practice.

[7] "The Garlic Research Bureau" (David Roser), PO Box 40, Bury St Edmonds, Suffolk IP3l 2 SS, Grande Bretagne.

Pour une phytothérapie de terrain : phytothérapie, clinique et endobiogénie

L'approche médicale classique se réfère à l'unique modèle de l'étiologie spécifique à l'agresseur, qui prend en compte le seul germe, l'enzyme particulier, le trouble métabolique précis. À chaque maladie est associé une cause unique et déterminée.

Selon cette conception, l'infection qui est la rencontre d'un germe avec un organisme, est le résultat d'une agression qui déclenche des réactions pathogènes spécifiques au germe :
▪ **le streptocoque** déclenchera une angine
▪ **le colibacille** donnera une cystite ;
▪ **le staphylocoque** provoquera un furoncle, etc.

Face à l'agression microbienne ou virale, l'individu mobilise son système de défense. Une réaction de l'appareil immunitaire s'installe avec tous les mécanismes de la phase inflammatoire suivie du nettoyage et des phénomènes tissulaires de reconstruction.

L'approche médicale substitutive classique, ou l'utilisation d'une phytothérapie strictement symptomatique, préconise l'éradication de l'agent agresseur, qu'elle prend pour cause de la maladie. L'antibiotique, voire la plante, le détruit et ainsi l'action du germe sur l'organisme se trouve supprimée. Le système immunitaire peut se mettre au repos, le malade est considéré guéri.

Elle peut aussi envisager de stimuler les réactions de l'appareil immunitaire, et éventuellement assurer par les anti-inflammatoires une régulation humorale tissulaire des mécanismes réactionnels conjoints à l'agression.

Dans cette optique, l'action thérapeutique se concentre principalement à l'agent agresseur externe et pour une très faible part sur l'immunité.

Dans cette réflexion, on reste au niveau d'une physiologie et d'une physiopathologie de la cellule, du tissu, ou de l'organe isolé.

Cette approche laisse plusieurs questions sans réponse. Elle renvoie par exemple, à :
- **la variabilité de la symptomatologie** d'un individu à l'autre, pour un germe ou virus de même souche ;
- **l'existence de porteurs sains** de germes réputés pathogènes ;
- **l'expression d'une pathogénicité** de germes réputés saprophytes chez certains sujets ;
- **les rechutes** ou la chronicité des symptômes malgré un traitement bien conduit et bien suivi.

Ces réflexions amènent à la nécessité de prendre en compte l'organisme en tant que tel, avec :
- **la réactivité physiologique** et sa désadaptation éventuelle ;
- **les inter-relations** de ses différents constituants dans leur globalité et leur interdépendance.

Une approche synthétique et thérapeutique endobiogénique, véritable médecine de terrain dans le sens propre et complet du terme, devient nécessaire. Elle permet d'introduire :
- **une prise en compte** de l'individu avec la reconnaissance d'une étiologie spécifique à l'organisme lui-même, traduisant ses capacités réactives et d'adaptation face à l'agression. De ce fait, la maladie est la traduction des déséquilibres physiologiques du sujet qui l'exprime. L'agresseur n'est plus alors la cause de la maladie mais devient son facteur déclenchant.
- **une physiologie du vivant** avec la prise en compte des mécanismes régulateurs de la vie, les notions de dynamique, d'inter-relation et de globalité ;
- **un véritable traitement étiologique** régulateur des différents éléments inducteurs à l'origine de la maladie.

Ceci conduit à une utilisation de l'outil phytothérapeutique avec la totalité de ses potentialités.

Quant à l'approche thérapeutique de type substitutif, elle doit alors se concentrer, dans ses indications, aux seules pathologies où, face à la puissance de l'agresseur, les possibilités de récupérer une régulation physiologique sont dépassées ou demandent un temps de réponse trop long, mettant ainsi enjeu l'équilibre vital de l'organe ou de l'organisme. ■

Aloe Vera

La phytothérapie de seconde génération : quelle formation ? quel cadre à la formation des médecins et des pharmaciens ?

Dr Patrick Aubé
Médecin généraliste – Pont-L'Abbé

Parler d'une formation en phytothérapie qui s'adresse aux médecins et aux pharmaciens mérite que l'on indique dès à présent les limites de notre propos.

La formation dont il sera question ici est la formation dite continue des praticiens en grande majorité appartenant à l'exercice libéral, ainsi que celle des pharmaciens d'officine et de leurs collaborateurs.

La formation initiale reçue par les étudiants en médecine en thérapeutique au cours de leurs études, et par les étudiants en pharmacie lors de l'étude de la botanique représente une première approche de la phytothérapie. Elle peut être complétée par un stage chez un praticien compétent en phytothérapie ou un stage en officine spécialisée. À partir de cette connaissance certes restreinte, un certain nombre de ces praticiens et pharmaciens vont à la fin de leurs études ou au début de leur activité professionnelle pouvoir se perfectionner en phytothérapie grâce aux enseignements donnés dans le cadre des diplômes universitaires de phytothérapie qui leur sont proposés. Ils représentent un nombre restreint de professionnels de santé qui deviendront dans leurs cabinets ou leurs officines des spécialistes en phytothérapie.

Cependant la grande majorité des professionnels de santé ne suivra pas cet enseignement spécifique, et pourtant un certain nombre d'entre eux appelle de ses vœux une formation qui leur permette d'utiliser dans leur bagage thérapeutique, ou dans leurs conseils aux patients, certains éléments de phytothérapie.

C'est vers ces professionnels qu'il convient de se tourner afin de répondre à leurs besoins car la phytothérapie peut leur être d'une grande aide dans leur vie professionnelle.

Une formation en phytothérapie, pourquoi ?

Si la formation est une action, elle est aussi une manière de se former. La formation professionnelle permanente dite aussi continue représente l'ensemble des mesures permettant l'acquisition, l'entretien et le perfectionnement des connaissances tout au long de la vie professionnelle.

Si la phytothérapie réclame une formation spécifique c'est qu'il existe des besoins particuliers de connaissances au sujet de cette pratique de la part des professionnels :

- Les remèdes de phytothérapie sont-ils des médicaments ordinaires ?
- Leur mode de préparation et de présentation galénique revêt-il une importance particulière ?
- À quoi correspond cette demande forte des patients concernant le recours aux plantes médicinales ?
- Dans quelles indications les utiliser, les conseiller ?
- Quelles sont les limites de leur utilisation thérapeutique, leurs effets secondaires ?
- Quelle va être le coût de ma prescription pour mon patient ?
- Comment guider mon patient dans l'avalanche d'informations qu'il reçoit des médias ?
- À l'heure de la substitution, comment améliorer la communication médecin – pharmacien lors de la prescription et de la délivrance du remède de phytothérapie ?

Ces besoins d'informations, de renseignements, de recommandations sont grandissants et sont liés à l'environnement de l'époque :

- Apparition de prescripteurs non conventionnels de phytothérapie.
- Développement d'une diffusion non conventionnelle des médicaments de phytothérapie.
- Interrogations sur la solvabilité des soins et des prescriptions à l'heure du déremboursement partiel ou total par l'assurance-maladie de certaines classes de médicaments et d'une responsabilisation accrue des 85 673 professionnels en activité susceptibles de recevoir une formation spécifique en phytothérapie.

Une formation en phytothérapie, pour qui ?

S'il apparaît nécessaire d'assurer une formation spécifique en phytothérapie, à quels professionnels de santé s'adresse-t-elle dans le cadre législatif actuel ?

Deux groupes de professionnels sont intéressés, en dehors des étudiants dans ces mêmes disciplines :

- Le groupe des praticiens : médecins généralistes, médecins spécialistes, médecins à exercice particulier, sages-femmes, chirurgiens-dentistes ;
- Le groupe des pharmaciens ainsi que les collaborateurs d'officine.

Leur démographie

Si en théorie tous ces professionnels de santé peuvent être intéressés par une formation en phytothérapie, il faut d'une façon réaliste apprécier les données statistiques afin d'effectuer la plus juste évaluation :

- Dans le groupe des praticiens qui réunit les médecins libéraux, les sages-femmes, les chirurgiens-dentistes, en tout 144 680 professionnels de santé prescripteurs, on peut fixer à 25 000 le nombre de praticiens concernés par une formation en phytothérapie. Il s'agit essentiellement de médecins généralistes dont 10% de médecins à exercice particulier (homéopathes, acupuncteurs...), de médecins spécialistes exerçant dans des domaines spécifiques : cardiologie, dermatologie, endocrinologie, gastro-entérologie, gynécologie, ORL, pneumologie, pédiatrie, rhumatologie, urologie.

- Dans le groupe des pharmaciens d'officine au nombre de 27 673, il convient d'y inclure leurs collaborateurs préparateurs au nombre de 33 000.

Olea europaea

Une formation en phytothérapie, comment ?

Devant la diversité des professionnels concernés, il semble exclu qu'une formation unique puisse leur être proposée.

Les besoins de formation du médecin généraliste en zone rurale sont différents de ceux du médecin spécialiste en rhumatologie qui n'ont rien à voir avec celle du pharmacien dans son activité de conseil au sein de son officine.

Cependant une formation en phytothérapie reste une formation scientifique et doit obéir aux critères de qualité de toute formation scientifique.

■ Évaluer les besoins représente la première étape :
✓ quels sont les intérêts réels du professionnel de santé : améliorer sa culture scientifique, répondre aux sollicitations du public, changer d'activité, éduquer le patient, observer les recommandations en matière de santé publique ?
✓ quelles sont ses demandes précises : une aide à la prescription, une aide à la communication, une connaissance des études cliniques, des modes de fabrication du remède de phytothérapie ?

■ Déterminer les objectifs principaux de la formation représente la seconde étape :
✓ élaborer les recommandations de bonnes pratiques cliniques ;
✓ diffuser ces recommandations et les informations annexes ;
✓ évaluer les résultats de cette formation sur les pratiques professionnelles.

Ces trois objectifs répondent principalement à une aide à la prescription et au conseil en matière de phytothérapie, une aide à prendre les décisions thérapeutiques en étant bien informé de l'efficacité et de l'innocuité de celles-ci.

■ Mettre en adéquation les objectifs de la formation avec l'environnement économique et culturel des professionnels de santé et des patients.

L'élaboration des données

■ Son contenu doit comprendre une partie théorique, le programme classique de formation initiale proposée par les différents diplômes d'université représente une excellente base de données, les données pratiques seront quant à elles traduites sous forme de recommandations.

■ Partie théorique et recommandations connaîtront une nécessaire adaptation à la spécificité des pratiques :
✓ intérêt particulier du gastro-entérologue pour les indications de la phytothérapie dans les affections de l'appareil digestif ;

✓intégration pour le médecin homéopathe de la phytothérapie dans les thérapeutiques dites de terrain;

✓vision particulière du médecin acupuncteur de la phytothérapie à travers les données de la médecine traditionnelle chinoise;

✓réponse aux demandes d'information du patient pour le pharmacien et ses collaborateurs;

✓à l'intérieur de ces données, une place importante devrait être donnée à l'éducation du patient sous la forme d'un programme d'aide à la communication médecin/patient, pharmacien/consommateur de soins.

■ Ces données et recommandations devront être en adéquation avec le niveau de formation des professionnels concernés. La culture scientifique de ces derniers les amenant à manifester un intérêt particulier pour les études cliniques réalisées en phytothérapie et pour leur évaluation.

■ La participation des professionnels à l'élaboration du contenu des recommandations qu'ils vont avoir à mettre en œuvre devrait être proposée.

■ L'élaboration de ces données doit enfin prendre en compte certains objectifs de santé publique définis par les pouvoirs publics. L'action menée à propos du bon usage des psychotropes représente un exemple actuel d'opportunité pour une élaboration de recommandations en matière de phytothérapie dans ce domaine spécifique de la thérapeutique.

■ Il restera à préciser les organismes ou les structures à l'origine de l'élaboration des données et recommandations: une agence, une société scientifique, un organisme de formation ainsi que le nom des experts les ayant validées.

La diffusion des données et des recommandations.

Cette formation en phytothérapie peut être individuelle ou collective.

Ces deux modes de diffusion doivent se compléter et peuvent s'appuyer sur l'existant en matière de formation continue des professionnels. Ils doivent s'adapter à la demande de ceux-ci et obéir à la notion d'interactivité.

La formation collective souffre d'une insuffisance de recrutement des professionnels en particulier des médecins du fait de plusieurs facteurs:

■ manque de temps des médecins à consacrer à leur formation (démographie en baisse, demande croissante des patients, activité moyenne: 55 h par semaine);

■ aspect législatif incertain, l'obligation de formation reste virtuelle;

■ absence d'incitation financière.

La formation individuelle: elle semble la plus aisée à mettre en place pour le plus grand nombre. Elle fait appel à de nombreuses modalités:

■ diffusion simple de l'information et des recommandations par l'envoi, la mise à disposition, l'achat de matériels éducatifs;

■ les visites au cabinet ou à l'officine, technique largement utilisée par l'industrie pharmaceutique;

■ formation par internet:
✓e-FMC interactive généraliste, exemple Unaformec;
✓e-formation professionnelle en phytothérapie, exemple: www.hipprocatus.com

Ces modalités mises en place, le moyen le plus efficace de mise en œuvre des recom-

mandations est **l'utilisation de rappels au moment de la prescription,** c'est-à-dire toutes les interventions qui rappellent au professionnel au moment où il est en présence du patient, les recommandations concernant la bonne pratique à utiliser dans un contexte précis. Ces rappels utilisent un support papier (posters, fiches de prescription) et/ou un support informatique d'aide à la décision (CD-Rom, internet).

En matière de formation continue, individuelle ou collective, et tout particulièrement dans un domaine comme celui de la phytothérapie où ils sont encore relativement rares, les **leaders d'opinion**, c'est-à-dire les professionnels de santé désignés par leurs collègues comme influents en terme de formation, auraient un rôle non négligeable sur la diffusion et l'utilisation des données et des recommandations.

L'évaluation de l'efficacité

L'évaluation de l'efficacité de l'intégration de ces données et ces recommandations de bonne pratique dans l'activité du médecin et du pharmacien représente la troisième étape mais non la moindre. Elle exige un gros travail de réflexion et de préparation.

De gauche à droite : Bernard Fabre, Francis Alliot et Patrick Aubé.

À partir de ces données, que peut-on proposer à la profession ?

■ Tout d'abord faire un choix :

✓ une formation en phytothérapie doit-elle être réservée à un petit noyau de praticiens et de pharmaciens, qui deviendraient des spécialistes dans la discipline, ou doit-elle être proposée aux nombreux professionnels recensés comme éventuels utilisateurs de la phytothérapie sous forme de prescriptions et de conseils ?

✓ dans le premier cas, l'accent doit être mis sur une formation initiale de type universitaire, dans le second, sur une formation professionnelle continue aux modalités plutôt individuelles.

■ Favoriser la création d'un organisme : agence, société savante, structure de formation dont le rôle serait multiple :

✓ répertorier et évaluer l'existant :

- c'est-à-dire en terme de demande, la démographie, la répartition, la spécificité des professionnels concernés ;
- c'est-à-dire en termes d'offre les formations en phytothérapie existantes : initiales, universitaires, non universitaires, continues, associatives, privées... ainsi que les formations dites généralistes susceptibles de représenter des relais de formation plus spécifique ;

✓ faire connaître après validation les formations existantes aux professionnels concernés ;

✓ élaborer les données et recommandations ;

✓ les diffuser en utilisant les méthodes les plus efficaces compte tenu de l'environnement, le recours à la voie électronique apparaît ici prépondérant ;

✓ évaluer l'impact de la formation sur la pratique professionnelle.

■ Prendre en compte certaines difficultés:
✓adapter la formation aux pratiques spécifiques et variées des professionnels: médecins généralistes, médecins spécialistes, médecins à exercice particulier, pharmaciens et collaborateurs;
✓assumer le coût de la diffusion des données et des recommandations étant donné le nombre important de professionnels concernés;
✓faire passer à travers la formation des professionnels des messages d'éducation et de bon usage de la phytothérapie en direction du grand public.

Une conclusion sous forme d'un projet de formation

Objet

Formation des médecins généralistes libéraux de la région Bretagne.

Thème

"La phytothérapie, une alternative aux psychotropes".

Le choix du thème répond à des besoins de santé publique déjà recensés (l'un des 100 objectifs de santé publique pour 2003, accord sur le bon usage des psychotropes, projet conduit par l'assurance-maladie) ainsi qu' à des recommandations d'experts (Pr Zarifian).

Niveau d'élaboration

Niveau d'élaboration de la mise en œuvre de la formation: régional.

Les avantages de la régionalisation sont nombreux:
✓meilleure connaissance du terrain, en particulier de l'aspect culturel et économique;
✓meilleure implication des leaders d'opinion;
✓meilleure participation des professionnels;
✓utilisation des structures professionnelles régionales formatives, par exemple, le Collège des Hautes Études en Médecine Générale et non formatives, par exemple l'Union Régionale des Médecins Libéraux de Bretagne;
✓facilitation de l'étape d'évaluation.

Mise en œuvre

■ Nombre de professionnels concernés: Médecins généralistes: 3011 dont 314 médecins à exercice particulier (acupuncture 29%, homéopathie 21%).

■ Connaissance des professionnels et de leur activité: année 2001. Âge moyen: 47,2 ans. Femmes: 21,3%. Hommes: 78,7%. Secteur conventionnel: Secteur 1 = 2799, Secteur 2 = 174, Hors convention = 28. Nombre de consultations par patient: 2,59 (France 2,63). Part des patients de plus de 70 ans: 13,44% (France 13,44%). Place des psychotropes en coût parmi les 10 classes de médicaments prescrits: 6ème. Place des psychotropes parmi les 10 médicaments les plus prescrits: 4ème.

■ Élaboration des recommandations:
✓choix des experts;
✓participation des professionnels à la mise en place des recommandations.

■ Diffusion des recommandations:
✓diffusion collective: Collège des Hautes Études en Médecine Générale/Unaformec;
✓diffusion individuelle: Union Régionale des Médecins Libéraux de Bretagne.

■ Évaluation: Union Régionale des Médecins Libéraux de Bretagne. ■

Carica papaya

La place de la phytothérapie dans l'arsenal des traitements
mis en œuvre par les médecins généralistes

Dr Bérengère Arnal-Schnebelen
Médecin gynécologue – Bordeaux

Définitions de la phytothérapie

■ Au sens étymologique : "thérapeutique par les plantes".

■ "Thérapeutique utilisant les plantes ou les formes immédiatement dérivées des plantes excluant les principes d'extraction purs isolés des plantes" Pr M. Paris.

■ Le Conseil de l'Ordre des Médecins précise, qu'à la différence de l'homéopathie et de l'acupuncture, il n'y a pas lieu de mentionner «phytothérapie" sur la plaque ni sur les ordonnances, la phytothérapie faisant partie de l'allopathie. Il convient de préciser que l'aromathérapie est partie intégrante de la phytothérapie et non une pratique à part.

■ En 1986, L'Académie de Médecine, quant à elle, considère la phytothérapie comme une branche à part entière de la médecine.

On peut observer un engouement croissant de la phytothérapie auprès du grand public (phyto-hormones, aromathérapie anti-infectieuse, performances intellectuelles, physiques, sexuelles, anti-oxydants, anti-radicalaires pour un certain nombre de pathologies et prévention du vieillissement, traitements complémentaires de l'allopathie). Ces dernières années ont vu s'installer une marginalisation du marché de la phytothérapie de telle façon qu'une partie importante des produits à base de plantes est maintenant en vente libre et porte des indications thérapeutiques ou des allégations-santé pas toujours autorisées.

La démédicalisation de la phytothérapie

La reconnaissance d'une plante comme médicinale résulte :
✓ de données d'usage traditionnel (ethnomédecine) ;
✓ de données d'expérimentations in vitro ou in vivo chez l'animal ou chez l'homme ;
✓ de données fournies par l'usage régulier.

Une législation est adaptée aux médicaments à base de plantes, elle concerne des indications thérapeutiques limitées en dehors de pathologies lourdes et impose la mention "traditionnellement utilisé dans".

La liste de plantes autorisées est basée sur des notions de pharmacologie, de tradition et

sur le recul d'innocuité de chacune des plantes. Les travaux de chimie et de galénique (partie II: dossier pharmaceutique) sont validés par chaque industriel pour une AMM donnée, selon des conditions identiques pour tous, définies par l'AFSSAPS et l'EMEA. L'industrie pharmaceutique peut mettre sur le marché après AMM à dossier allégé, des produits à base de plantes de qualité pharmaceutique équivalente à celle d'un médicament chimique. La liste limitative des plantes autorisées permet toutefois peu de diversité dans les formules. Il apparaît urgent de voir publiée une liste de plantes autorisées, plus ouverte sur des bases nouvelles. Cela assurera une sécurité d'emploi (par ex: *Echinacea angustifolia* ou *purpurea* en prévention des états grippaux). Un certain nombre d'incidents ou d'accidents sera ainsi évité. Ils se produisent actuellement, notamment, du fait d'interactions possibles avec d'autres plantes de la liste, des plantes de marchés parallèles et certains médicaments chimiques. On se souviendra d'*Hypericum perforatum*. Un peu d'histoire: 1970, le marché pharmaceutique abonde en médicaments nouveaux issus de la synthèse ou de l'hémisynthèse, censés être toujours plus efficaces et d'activité plus spécifique: il est impossible d'obtenir une AMM à dossier lourd pour un phytomédicament. À partir de 1986, il est possible d'obtenir une AMM à dossier allégé pour un phytomédicament. Mais les nouvelles spécialités comportent la mention "traditionnellement utilisé" qui créent des doutes sur leur intérêt et leur efficacité; des médecins continuent à prescrire toutefois des phytomédicaments et des préparations magistrales remboursés. En 1989, le déremboursement des préparations magistrales est à l'origine de la démédicalisation de la phytothérapie. L'annulation du décret en Cour de Cassation en 1996 n'a pas apporté de vrai changement à cet état: certaines Caisses remboursent sans problème, d'autres le font après rappel de l'arrêté de Cassation, sans aller jusqu'à une procédure de recours, pour certaines Caisses, le patient doit faire appel à la Commission de Recours. Ces dernières années, le taux de remboursement d'un grand nombre de phytomédicaments passe de 65% à 35%, voire à 0%. En 2001, la liste des 835 médicaments à service médical rendu insuffisant (médicaments dont l'efficacité a été jugée insuffisante au regard des connaissances actuelles appliquées en allopathie) est publiée. Beaucoup de spécialités phytothérapiques actives et peu onéreuses disparaissent du marché. Tout ceci a une incidence négative importante sur la prescription médicale phytothérapique, tant des spécialités que des préparations magistrales, et sur le grand public qui associe remboursé/actif et non remboursé/inactif. Le développement de l'automédication, largement favorisée par les médias grand public et de la prescription par des non-médecins, conduit à l'anarchie en matière de consommation de médicaments (exemple de la DHEA dont on ne parle plus); les produits à base de plantes y occupent la toute première place. L'apparition, sur le marché, d'aliments à allégation santé renforce la confusion. Cette libéralisation en matière de "produits" de santé ne peut qu'aboutir à l'exclusion de la phytothérapie du champ médical et pharmaceutique, sous prétexte d'économies de santé.

Il est nécessaire de clarifier la situation et de rétablir la frontière entre les véritables phytomédicaments et les aliments-santé censés diminuer le risque de survenue de telle ou telle pathologie.

Cichorium intybus, chicorée

Les limites de la phytothérapie

La phytothérapie démédicalisée

Elle se pratique sans diagnostic, sans médecin. Elle est purement symptomatique, selon les indications des boîtes ou des prospectus associés, les connaissances acquises dans les ouvrages de base et les articles de presse grand public.

Des conseils peuvent parfois être obtenus en boutique diététique, en parapharmacie **et en pharmacie**. Les formations et informations de niveaux divers sont assurées par les Laboratoires, parfois par les écoles de naturopathie et à la Faculté de Médecine Paris 13.

Le futur préparateur en pharmacie ne reçoit qu'un enseignement rudimentaire en phytothérapie pendant sa formation. À ce niveau, la qualité de la réponse obtenue en pharmacie reste globalement peu satisfaisante, même **s'il y a aussi d'excellents spécialistes parmi les pharmaciens, y compris dans les campagnes reculées**.

L'automédication reste, dans ce contexte, importante et l'approvisionnement se fait souvent en grandes surfaces, parapharmacies, VPC et via Internet. La qualité des produits disponibles est aléatoire : les compositions et dosages sont imprécis. Les risques et interactions ne figurent jamais. La mention des indications et des modes d'emploi est impossible car les allégations sont interdites. Il en résulte souvent, des conseils fumeux et alambiqués.

La phytothérapie médicale

■ Elle résulte d'une consultation médicale avec interrogatoire, examen clinique, examens complémentaires, prescription. Quant au **pharmacien, il a la responsabilité de réaliser les préparations du médecin phytothérapeute. Un manque de formation et un nombre limité de prescriptions de ce type rend parfois difficile leur exécution**.

■ **Dans le cas où il est motivé et concerné par cette pratique**, il se trouve devant la difficulté de l'approvisionnement en matières premières. Il apparaît un besoin de produits végétaux standardisés, d'informations scientifiques sur la composition, les principes actifs, la toxicologie, les indications et contre-indications, le risque d'interactions médicamenteuses et végétales, le mode d'emploi.

■ La formation initiale est actuellement inexistante en Faculté de Médecine et présente en Faculté de Pharmacie à travers les enseignements de pharmacognosie et de botanique. Il existe des formation post-universitaires : DU de Pratique Médicale en phytothérapie, Faculté de Médecine Paris 13 ; Enseignements à la Faculté de Pharmacie de Montpellier et de Toulouse, à Faculté de Médecine et de Pharmacie de Besançon et la Faculté de Médecine de Clermont Ferrand ; et des Enseignements privés.

Eschscholtzia californica, eschscholtzia

Le regard des allopathes

Un certain nombre de médecins généralistes allopathes en France sont moins ouverts que leurs confrères européens surtout, allemands, belges et suisses. Ils ont des doutes et interrogations, quand ils ne traitent pas leurs confrères phytothérapeutes de charlatans.

Faux: "Si cela ne vous fait pas de bien, cela ne vous fera pas de mal". Ils n'ont reçu aucune formation, donc jugent souvent sans savoir. Ils n'ont pour seuls bagages que le discours orienté des visiteurs médicaux, mais font parfois de la phytothérapie sans le savoir: 40% des médicaments du Vidal sont issus du végétal directement ou non. Les médecins généralistes pratiquant les autres médecines complémentaires telles que l'homéopathie, l'oligothérapie, l'acupuncture, la mésothérapie, l'auriculothérapie, la naturothérapie, la nutrithérapie, l'ostéopathie sont généralement très ouverts à la phytothérapie, s'y intéressent, la connaissent pour certains. Ils l'utilisent en association avec les autres thérapeutiques parfois sous forme de recettes (peu intéressant, mais point de départ) en symptomatique ou dans une notion de globalité, de médecine holistique. Ils manifestent une adhésion souvent immédiate, et certains envisagent même l'effort d'une vraie formation universitaire ou d'EPU.

Comment faire une place de choix à la phytothérapie?

1 Que proposer au médecin généraliste?

En vue de la prescription, le raisonnement est le même que pour l'allopathie, contrairement à l'homéopathie ou à la phytothérapie chinoise. Elle est une alternative intéressante à l'allopathie dans un certain nombre de situations, par ex: aromathérapie anti-infectieuse pour limiter les résistances aux antibiotiques, phyto-hormones par rapport aux risques de cancer du sein liés au THS, phyto-médicaments anti-inflammatoires par rapport aux effets secondaires des anti-inflammatoires allopathiques. Elle est bien adaptée:

✓comme thérapeutique de prévention et de drainage;

✓comme thérapeutique symptomatologique des petits maux, sources d'inconfort au quotidien (jambes lourdes, hémorroïdes);

✓comme thérapeutique des pathologies légères (anxiété, fatigue);

✓comme thérapeutique de pathologies pour lesquelles l'allopathie apporte pas ou peu de réponses (ex: obésité, spasmophilie, fibromyalgie).

La Phytothérapie présente d'autres intérêts:

✓chez les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes, dans les pathologies dégénératives;

✓moins de toxicité, effets moins violents, plus respectueux;

✓en association avec l'allopathie dans le cadre de maladies plus graves;

✓en complément de l'allopathie pour en limiter les effets iatrogènes et parfois la durée de prise et les doses;

✓en cas d'échec de l'allopathie;

✓parfois moins coûteuse;

✓renvoie aisément à l'importance de l'alimentation et à son imbrication dans l'arsenal thérapeutique de tout médecin souhaitant pratiquer une médecine holistique, par ex: par le biais des anti-oxydants et anti-radicalaires des fruits et légumes, par les propriétés diverses des omega 3 de divers poissons et huiles de soja, colza, noix. La Phytothérapie agit en curatif mais aussi en préventif primaire ou secondaire, intégrant la notion de terrain pour certains. Elle nécessite impérativement la connaissance des contre-indications, des risques de toxicité et d'interactions;

2 Des phyto-médicaments de qualité

Une plante médicinale de qualité

Le médicament à base de plantes est médicament à part entière. Il doit répondre aux exigences de qualité, stabilité, innocuité, efficacité: exigences s'attachant à la définition du médicament quelle que soit sa forme galénique.

Cela s'applique qu'il s'agisse de produits conditionnés prêts à un usage immédiat ou de matières premières pouvant constituer les éléments de base d'une préparation magistrale individualisée. Il existe un besoin de développer des formes simples (en dehors des TM), non remboursées, peu onéreuses et actives.

Le Totum de la plante médicinale

L'activité d'un végétal est communément rattachée à la présence du principe actif majoritaire qu'elle renferme. On ne tient pas assez compte de la notion fondamentale de Totum de la plante, qui représente la vraie Phytothérapie. Si une substance naturelle isolée du végétal, comme souvent en allopathie, n'est plus de la phytothérapie, un groupe de constituants d'origine végétale ayant subi plusieurs étapes d'extraction sélective et ou purification est toujours de la phytothérapie ! Mais alors, qu'en est-il des spécialités contenant des extraits spécifiques de feuilles de Ginkgo biloba ou **l'extrait de fruit de *Serenoa repens***. Voir encadré. Il est nécessaire de tenir compte de la notion de complémentarité, de synergie voire de potentialisation entre les divers composants d'un végétal.

Ce n'est pas toujours le principe actif majoritaire qui est responsable de l'effet thérapeutique, ni le marqueur choisi, comme par ex: hypericine dans *Hypericum perforatum*, qui est photosensibilisante et anti-virale alors que ce sont les xanthones qui sont responsables de l'effet IMAO, antidépresseur (kielcorine).

C'est l'ensemble des principes actifs du végétal qui confère son activité thérapeutique au végétal.

Revenir à la notion de TOTUM

"L'engouement pour l'extraction à partir d'une plante de son agent actif principal puis sa synthèse, ont fait oublier l'importance du Totum de la plante, considérant les autres constituants comme accessoires et inutiles.

Ce totum présente l'ensemble des principes actifs fonctionnant en synergie, il est plus efficace que le principe actif isolé et souvent en tempère les effets secondaires.La plante dans son totum présente des potentialités d'action très variées, pour un résultat plus sûr, plus complet sur le terrain du malade."

Dr Paul Belaiche, fondateur du DU de phytothérapie dans le cadre du Département Universitaire de Médecines Naturelles, Faculté de Médecine Paris 13, en 1982.

Hypericum perforatum, millepertuis

3 Une formation de qualité

Information et formation des médecins et pharmaciens

■ Nécessité de formation et de formation continue des médecins et des pharmaciens en exercice dans les Facultés dont on sensibilisera les Doyens en les informant des risques liés aux carences du système.

■ Enseigner le phytomédicament comme est enseigné le médicament chimique en assurant une formation scientifique moderne (pharmacognosie, pharmacologie, physiopathologie, biochimie, recherche, clinique) afin de définir une phytothérapie de 2ème génération, par rapport à une phytothérapie de 1ère génération dont l'emploi reste empirique. Ceci revient à intégrer un chapitre de "phytopharmacologie" dans le cours de pharmacologie chimique en Faculté de Médecine et de Pharmacie, en insistant sur les interactions avec les médicaments et avec d'autres végétaux, sur la toxicité aiguë et chronique.

Avant d'être phytothérapeute, le médecin doit être "phytologue"

4 Améliorer l'image de la phytothérapie

Le laxisme des pouvoirs publics et des instances professionnelles en matière d'application des règles a conduit à la glissade fatale, vers une sorte de chaos, au niveau de la délivrance des plants thérapeutiques. Il a contribué à dévaloriser la phytothérapie et ceux qui la pratiquent.

Il semble important de contrôler certaines informations reçues par le grand public: toute la communication devrait être soumise à validation d'une commission spécifique.

■ Restaurer l'image de la Phytothérapie est le moyen de redonner envie au médecin généraliste de se former, de prescrire au quotidien. La débarrasser de ses rides permettra de s'orienter vers une phytothérapie moderne, scientifique et documentée.

■ Il convient d'approcher les mutuelles et les assurances pour favoriser le développement de la Phytothérapie, par le remboursement des thérapeutiques, des consultations et/ou des dépassements d'honoraires non pris en charge par la SS quand il s'agit de prescription par un médecin (par ex: Mutuelles du Mans, Cebac et Sud Est assurances). ■

Comment parler de la phytothérapie au grand-public et aux professionnels de santé ?

Pr Joseph Vercauteren
Laboratoire de Pharmacognosie
Faculté de Pharmacie - Université Montpellier I

Parler de la Phytothérapie de "2ème génération", pourquoi ?

Nos "*Entretiens*" doivent tenter d'apporter des éléments de réponse à la question "comment définir la phytothérapie de seconde génération". Le seul fait de nous poser cette question est à la fois signe d'espoirs et de progrès potentiels, mais aussi, il révèle "l'inconfort" de la situation de la phytothérapie que nous vivons de plus en plus concrètement aujourd'hui. Cette science (ou cet art ?), qui existe depuis des millénaires, devrait donc passer "à une vitesse supérieure" pour devenir celle de "deuxième génération"? Qu'est-ce qui la pousse à une telle transformation ? Dans quelle impasse est-elle donc tombée ?

Ne me considérant pas "spécialiste" pour traiter avec autorité du sujet qui m'est confié, j'ai construit mon propos, en ayant pour objectif de formuler les nombreuses questions qui découlent de cette première remarque :

- Quelles sont les raisons profondes de cette évolution qui paraît indispensable aujoud'hui ?
- Il n'y a pas encore si longtemps, quelle différence y avait-il entre la Phytothérapie et la Médecine? Pourquoi la première a-t-elle été "reléguée" au niveau d'"alternative"?
- Globalement, comment les médecines "alternatives" sont-elles considérées en 2003 ?
- Quelle place, les responsables de la formation initiale leur réservent-ils ?
- Une telle mutation ne se conçoit-elle pas que dans la mesure où les formations initiale et continue des principaux acteurs (médecins, pharmaciens, dentistes, vétérinaires,...) ont elles-mêmes atteint l'importance et la qualité qu'elles méritent ?
- La phytothérapie ne souffre-t-elle pas de son manque de considération "scientifique" ?
- Dans ce cas, sur quelle base nouvelle asseoir cette "réforme", refonder cette science ?
- Est-on prêt à assurer de tels changements ?
- Qui s'en chargera ?

... et de ne suggérer que des éléments de réponse (de discussion) à ces questions, plutôt que de formuler des réponses définitives qui ne seront faites, j'en suis persuadé, avec beaucoup plus de pertinence, qu'avec la contribution de l'ensemble des experts consultés, quand nous parviendrons à un consensus.

En parler au grand-public (au(x) public(s))?

Le grand-public est multiple. Tous ne sont pas au même niveau de connaissance ou d'intérêt: certains sont particulièrement renseignés (sites Internet®, ouvrages qui s'y rapportent, ...) sur ce qui leur est possible d'attendre de l'usage des plantes à des fins curatives. Ainsi, est-il probable qu'aucune formation "généraliste" ne soit adaptée au grand-public dans son entier. Mais est-elle souhaitable, voire possible?

En interrogeant des utilisateurs actuels de phytothérapie, il semble que, généralement, "l'irrationnel" soit la première vertu recherchée par les patients dans une médecine qu'il considère comme "douce"..., en opposition très marquée avec la médecine devenue "traditionnelle", jugée "chimique" et "dure" avec sa cohorte d'effets secondaires trop rarement pris en compte!

Qui doit alors en parler au(x) public(s)? Le prescripteur ou le dispensateur (pharmacien), chaque fois qu'il le jugera possible et surtout, profitable. Il pourra s'agir d'un discours de conviction (cela pose logiquement la question de la compétence des professionnels de santé et donc de la qualité de leurs formations initiale et continue) et singulier, donc forcément adapté à chaque patient.

Recommandations

Une approche nouvelle de la part du professionnel vis à vis du patient, s'impose. Il doit connaître son objet du mieux qu'il peut, mais ceci doit justement lui permettre de relativiser l'étendue de sa connaissance et celle de ses lacunes. Ne pas faire d'affirmation péremptoire, garder beaucoup d'humilité et tenter plutôt par le discours, de cerner le patient dans tous ses aspects (médical, humain, convictions même), afin d'aboutir à une prescription "raisonnée", comme "décidée en commun", à laquelle le patient se conformera sans difficulté, sans pour autant remettre en cause le bien-fondé de cette thérapeutique dans le cas où elle ne serait pas courronnée de succès.

Cette attitude devrait contribuer à la formation du "grand public" à la Médecine/Pharmacie, tout en réhabilitant le professionnel de santé dans un dispositif qui devra évoluer.

Thymus Vulgaris

En parler aux médecins

Il faut naturellement distinguer les médecins généralistes, dont certains en font un exercice "particulier" (homéopathes, acupuncteurs, ...), des médecins spécialistes (dermatologues, cardiologues, gynécologues, pédiatres, ...). Chacune des spécialités est concernée différemment par la phytothérapie, au même titre que chacune d'elles l'est différemment par les classes médicamenteuses de la médecine "conventionnelle". Si l'enjeu est de déboucher sur une phytothérapie de seconde génération, il est impératif de permettre aux étudiants en médecine d'accéder à deux véritables formations de qualité :

- Une formation dite "initiale", qui serait dispensée à l'ensemble des étudiants en médecine, dans le cadre de la formation commune de base mais également, dans le cursus des "2ème et 3ème cycles" des études, des spécialités. Aujourd'hui, il est possible de suivre une formation spécialisée (DU de phyto-aromathérapie, ...). Demain, la phytothérapie n'étant plus enseignée comme une spécialité, ferait partie intégrante de la formation générale du médecin et ne serait donc plus considérée comme secondaire mais comme une véritable alternative thérapeutique utile et utilisable.
- Une formation "continue" qui mériterait d'être particulièrement repensée ..., dans sa forme en tout cas, car de profondes différences existent aujourd'hui avec la formation continue de la médecine traditionnelle. Le fait de réintroduire plus officiellement un véritable programme de phytothérapie dans la formation initiale, permettrait sans doute, de concevoir la forme et le contenu de cette formation continue de phytothérapie, en fonction de l'évolution des connaissances des pathologies et de leurs thérapeutiques.

En parler aux pharmaciens

Les pharmaciens d'officine et leurs collaborateurs ne sont pas mieux lotis que les médecins pour la formation à la Phytothérapie. Leurs études ont "intégré" depuis près de vingt ans l'évolution de la "matière médicale", souvent associée à la "phytothérapie", vers la "phytochimie" (Pharmacognosie). Ainsi, la formation du pharmacien aujourd'hui est-elle centrée sur le "principe actif" (à la base de la spécialité médicamenteuse) beaucoup plus que sur la plante qui lui donne une existence exclusive ou, plus simplement, qui nous l'inspire. Ceci est bien sûr la conséquence d'une formidable évolution des connaissances de la composition chimique des plantes "médicinales" et de la découverte de leurs propriétés pharmacologiques. C'est aussi ce qui est à l'origine de l'évolution de la médecine vers l'utilisation des spécialités pharmaceutiques aux propriétés pharmacologiques uniques, "calibrées", maîtrisées...

Il est beaucoup plus aisé d'enseigner la pharmacognosie qui repose sur des données parfaitement mesurables et qui ne supporte pas "l'interprétation" ou l'imprécision (l'inconnu, parfois). La "Chimie Thérapeutique", qui enseigne les médicaments obtenus par synthèse totale, n'est pas très éloignée de la Pharmacognosie (c'est seulement une question "d'origine" du principe actif, qui les distingue). Les documents "officiels" qui font notre quotidien (pharmacopées, ...), ont également évolué en conséquence et font de plus en plus de place, dans les monographies, à l'évaluation de "l'authenticité" du principe actif qu'à la "reconnaissance" de la plante médicinale ou de la drogue végétale de laquelle il est extrait.

Pour inverser le sens de cette évolution (ce qui est indispensable pour "réhabiliter" demain la phytothérapie), il convient donc de réserver une place à part entière à son enseignement dans le cadre de la Formation Commune de

Base (FCB) du futur pharmacien d'officine. Il doit redevenir le spécialiste de la "plante médicinale" qu'il était, tout en conservant les avantages liés aux progrès de la Phytochimie. Une telle réintégration de la phytothérapie dans la FCB est parfaitement envisageable à la condition que son programme soit le résultat d'une modernisation de son objet (voir les raisons qui sont données à la fin). La Phytothérapie du 3ème millénaire ne doit plus se satisfaire des seules connaissances ancestrales accumulées. Sans doute, le "désir" de passer à celle de 2nde génération, correspond-il à cette nécessité et pourra-t-il contribuer à cette évolution. Le pharmacien doit se réapproprier son objet: le "médicament phytothérapique". Il doit le bien connaître, dans sa présentation, sa préparation, ses qualités, ses usages et indications, ses contre-indications, effets secondaires, incompatibilités, etc!

Le niveau des compétences du Pharmacien d'officine sera entretenu grâce à une formation continue qui aura toute sa raison d'être dans le cadre d'une médecine "générale" qui fera une place équilibrée à la Phytochimie et à la Phytothérapie.

En parler aux autres professionnels de santé

Le cas des autres professions de santé (vétérinaires, sages-femmes, chirurgiens-dentistes, ...) devrait bien sûr être considéré individuellement. Il ne peut l'être ici que collectivement, pour des raisons d'économie du propos, mais aussi parce que, de mon point de vue, les personnes les plus habilitées pour en parler sont celles qui sont directement impliquées dans chacune de ces formations. Nul doute que la considération nouvelle, qui serait accordée par la médecine et la pharmacie à la Phytothérapie, aurait des répercussions considérables sur les programmes d'études et aussi les pratiques professionnelles des autres professions de santé. Ainsi, les mêmes "évolutions" pourraient être considérées transposables, par extension, à tous les domaines et les mêmes remarques que précédemment peuvent donc être faites pour chacun d'eux.

Séance de travail.

Recommandations Suggestions

1. Rechercher un consensus sur la définition d'une phytothérapie de 2nde génération

■ Phytothérapie = science ? art ?

■ Phytothérapie et "pharmacognosie" (Phytochimie) : une distinction quasi sémantique.

■ Il n'y a pas une phytothérapie des "petites plantes", des "plantes mineures", ... ni même des maladies "mineures", il y a la Phytothérapie, la thérapeutique par les plantes.

■ = médecine douce ?

Notre problème est-il vraiment celui de la définition de la "phytothérapie de 2nde génération" ? N'est-ce pas secondaire par rapport aux difficultés que nous rencontrons "sur le terrain" pour éviter qu'elle ne devienne tout simplement celle de "l'ancienne génération" ?

Salvia officinalis

Remarques et questions pour resituer le débat

■ La thérapeutique du 3ème millénaire évolue rapidement : biothérapie ... individuelle, cellulaire.

■ Période "post-génomique" (protéomique).

■ La Phytothérapie est une discipline complexe et fort diversifiée : elle va de l'homme (ses traditions, sa physiologie, ses perturbations, sa pathologie, ...) à la plante "médicinale" dans toute sa complexité (espèce, variété, cultivar, race "chimique", période de végétation, procédé extractif, mode cultural, ...) et qui ne cesse de se complexifier avec les possibilités nouvelles qu'offrent les analyses physico-chimiques (protéomique, métabolomique) et pharmacologiques (HTS, biomoléculaire, voies métaboliques, ...).

■ Les plantes se transforment : cultures "hors-sol", OGM, ...

■ Que vaut la connaissance "ancestrale" de l'usage des plantes, face à ces "révolutions" ?

2. Réfléchir à un mode d'organisation de la Phytothérapie en France et en Europe

Adapter nos structures

■ La phytothérapie, si on veut qu'elle subsiste au 3ème millénaire, doit être une science reconnue à part entière, et donc à ce titre, bénéficier de conditions favorables à son développement. Dans le cas le plus général, ces conditions ne sont pas réunies, car on constate une opposition farouche du niveau institutionnel le plus élevé à son enseignement.

Pour contourner ces difficultés, inhérentes au sentiment d'incompétence (fort logique) et à la crainte ressentie par la majeure partie de nos collègues face à la Phytothérapie, il est

proposé de nous structurer en "Société Savante". Pourquoi ne pas présenter un "front uni", comme le fait n'importe laquelle des autres médecines spécialisées (cardio, onco, ...) ?

■ Nous avons localement, chacun dans nos régions, la responsabilité de rassembler les professionnels de tous bords, spécialistes/utilisateurs de la Phytothérapie en fondant des "sections régionales", basées sur des statuts comparables de telle sorte qu'elles puissent facilement se retrouver (se fédérer) au sein d'une même "structure" représentative au niveau national (Société Française de Phytothérapie), mais bien sûr, en visant le niveau européen (PES).

Ces Sociétés Savantes de Phytothérapie (2SP) sont des lieux de confrontation des expériences individuelles (nul ne possède l'entière vérité), lieux de transmission du "savoir-faire" (le patrimoine), lieux d'organisation de débats (congrès, conférences), ... lieux d'édification de consensus (adoption de "vérités" communes, les évidences qui s'imposent à tous, véritables forces de cohésion, de conviction ?).

De représentativité indiscutable (!), elles auraient un poids beaucoup plus important pour faire valoir le "bon droit" de la Phytothérapie à être enseignée en milieu universitaire.

Passeports pour une reconnaissance officielle, en tout cas, favoriseraient largement: ■ l'existence d'une véritable profession phytomédicale et pharmaceutique; ■ l'établissement des programmes à enseigner; ■ l'organisation de congrès (en milieu universitaire), ...

Adapter les hommes: une question de raison

La thérapeutique par les plantes ne peut être réservée à l'usage des seuls "professionnels", que dans la mesure où son recours est la garantie d'une qualité absolue des soins prodigués: la phytothérapie patit le plus souvent du manque de connaissance de ses propres défenseurs.

Ce qui me paraît le plus important de ne pas entretenir, face à une "science" (un art) aussi complexe que la phytothérapie, c'est l'excès de confiance de la part de ceux qui pensent possèder La Vérité. La phytothérapie est une discipline extrêmement complexe dont la pratique médicale est particulièrement difficile.

Beaucoup d'humilité et une "complicité" devraient naître entre le prescripteur et l'exécutant, se nourissant des connaissances transmises réciproquement de l'un à l'autre.

Les "chapelles" ne sont que le révélateur de l'immense complexité qu'il faut gérer en Phytothérapie; chacun le fait avec sa "sensibilité". Elles ne doivent pas (plus) être source de divisions!

3. Déterminer les modes de valorisation de la phytothérapie au plan de sa qualité, de son efficacité et de sa sécurité

4. Définir les principes d'un contenu et les modalités d'une communication scientifique en phytothérapie

Ces deux objectifs sont intimement liés. Si l'on parvient à définir les principes d'un contenu et les modalités d'une communication "scientifique" en Phytothérapie, c'est qu'on aura su garantir (valoriser) sa qualité, son efficacité, donc sa sécurité. Ceci ne se conçoit qu'à travers une recherche de très haut niveau qui nous donnera rapidement la matière à enseigner.

Recherche

■ Un récent rapport des EC préconise de mettre à contribution les étudiants en thèse de 6ème Année de Pharmacie pour faire "avancer" les études en Homéopathie. Je ne le souhaite pas pour la Phytothérapie. Comprendre le complexe comme doit le faire le phytothérapeute n'est certainement pas du ressort du simple doctorat d'exercice en pharmacie.

Nourrir et "soigner les hommes par les plantes": un même enjeu?

■ Le véritable Phytothérapeute, n'est-il pas convaincu que l'homme se "soigne" (ou entretient sa santé) par le seul fait de se nourrir? Or, la recherche en phytothérapie est confrontée aux mêmes problèmes que ceux posés à l'alimentation de demain (*in vivo*, chez l'homme?, effets de la plante entière, synergies?, ...).

■ On s'achemine, progressivement, vers une industrie agro-alimentaire capable de "qualifier" et de garantir la "traçabilité" des aliments qu'elle offre au consommateur (y compris, de plus en plus, du point de vue de son impact sur la santé!) étant donnée l'immense complexité et la formidable diversité d'origine de ses produits, ...

■ Elle doit être respectueuse et fondée sur les "traditions" (savoirs millénaires), mais elle est confrontée à l'extrême diversité et variabilité du monde végétal (voir plus bas) duquel elle tire sa "matière", et en même temps, elle doit évoluer avec la connaissance la plus actuelle qu'apportent la phytochimie (étude des "principes actifs") des "drogues végétales", la découverte des propriétés pharmacologiques individuelles de chacun de leurs constituants, de leurs mécanismes d'action au niveau moléculaire, ... Tenir compte de la grande "diversité"!

Des pistes pour initier une recherche adaptée à la situation

Créer des outils et des procédés communs

■ Pour pouvoir détecter les variations "subtiles" qui résultent des différentes espèces végétales (voire variétés) considérées par une étude, il faut disposer d'une méthode d'analyse fiable et la plus exhaustive possible. Elle doit être capable d'analyser le plus largement possible la nature et la quantité des "métabolites secondaires" produits, et qu'elle permette de tirer aisément une comparaison entre plusieurs échantillons très proches les uns des autres.

■ La puissance de la RMN multidimensionnelle, de ce point de vue, est unique sur toutes les autres techniques d'analyse car elle est la seule capable d'analyser chaque "totum" (extrait, d'AGPI, par ex., ou de polyphénols ...) en une seule mesure et dans son intégralité: il suffit de préparer une solution de chaque extrait et de pratiquer la mesure adaptée (HMBC, HMQC, HMQC-HOHAHA, ...). Les autres techniques ne permettent qu'une analyse partielle.

Des informations hautement significatives "de la plante"

■ Les données obtenues sont suffisamment précises pour surpasser en qualité toutes les autres, accessibles en aussi peu de temps et sur n'importe quel type d'extrait. La pertinence de cette technique est indiscutable: seules les cartes de RMN bidimensionnelle contiennent la totalité des informations disponibles à partir d'un extrait donné, reflétant globalement la qualité (espèces, variétés), mais aussi bien l'impact des techniques agricoles utilisées (itinéraires de production, modes culturaux, etc.), du terroir, des processus extractifs ou de transformation, etc. Voir tableau 1

Des informations hautement significatives "de la plante"

■ Si l'on souhaite établir les bases d'un "indice santé" (qu'il n'est pas possible de mesurer ou d'apprécier par aucune grandeur connue à ce jour), nous avons besoin d'informations statistiques (multiples) qui soient les meilleurs marqueurs, (indicateurs), de cette notion qu'est la santé. La RMN donne une "image" quantitative, mais surtout qualitative, directement reliée à la structure chimique des substances présentes dans l'extrait.

Des informations hautement significatives "des propriétés santé"

■ Il suffit d'y ajouter les "valeurs santé" pour pouvoir, y compris a posteriori, relier tous ces éléments à un contenu chimique particulièrement intéressant pour la santé (ac. GPI, Vit., Polyphénols, etc ...).

■ La lecture et le traitement des données obtenues à partir de tous les échantillons, après le tri des données selon la méthode d'analyse chimiométrique mise au point pour chaque plante, conduiront aux arguments qui pourront être interprétés comme les véritables données informatives, en terme de "santé", des indices "qualité-santé". Voir tableau 2

■ Il en résulterait une représentation graphique de ces données, traitées au travers de "l'objectif" de la "qualité santé", qui pourrait avoir l'aspect du graphe tridimensionnel ci-dessous, dont les trois axes seraient ceux des 3 facteurs les plus discriminants (les plus représentatifs), de l'aspect "santé". Voir tableau 3

■ L'étape ultime consisterait à rassembler toutes les informations, pour jeter les bases d'un "indice santé". Cet indice "UPS = Unité Prévention Santé" serait la colonne "total" cor-

tableau 1

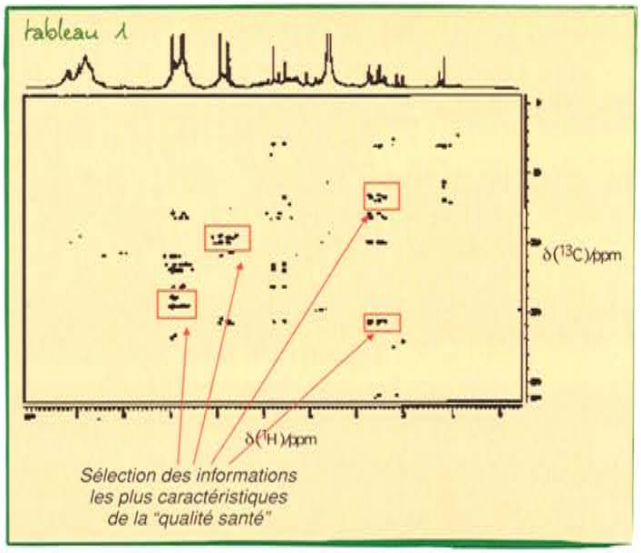


tableau 2

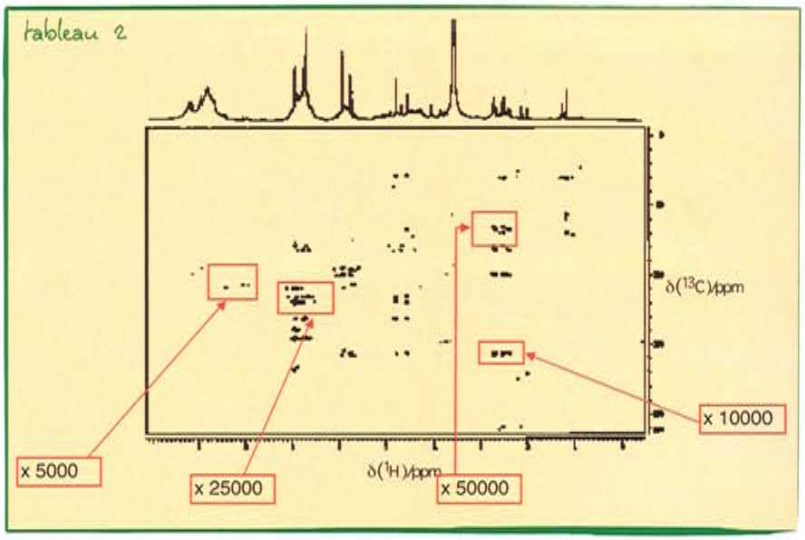


tableau 3 *Représentation 3D des facteurs "santé"*

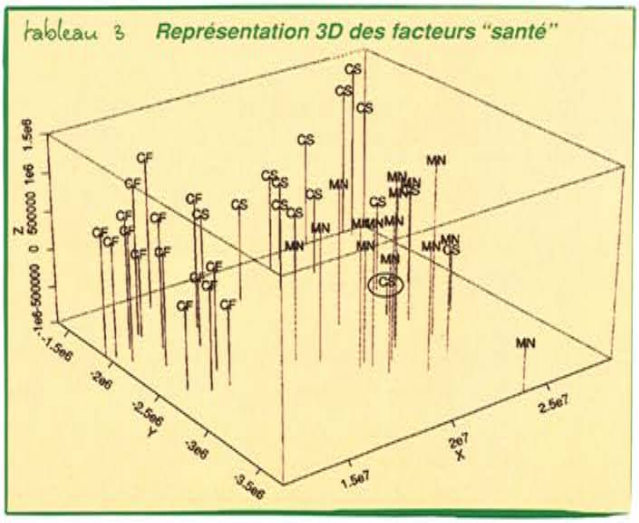


tableau 4 *Exemple de tableau de "données UPS" pour chaque échantillon mesuré.*

	Lipides	Vit.	Polyphénols	total "UPS"
Olea europea	280000	56000	120000	456000
Ginkgo biloba	54000	98000	456000	608000
Salix alba.	42000	102000	247000	391000
Citrus aurantium	360000	75000	156000	591000

respondant à la somme des données apparaissant comme essentielles, en analyse multifactorielle, pondérées par les divers facteurs calculés, présentées selon un tableau à double entrée. C'est cette valeur qui pourrait figurer sur la "fiche nutritionnelle". Voir tableau 4

Perspectives d'application des résultats

■ Ce travail devrait, à court terme, apporter des améliorations sensibles de la connaissance "scientifique" (fondamentale) du contenu en métabolites secondaires des principales plantes médicinales (alimentaires?), quant aux quantités présentes, mais aussi quant à la présentation de l'information (bases de données fiables, ré-exploitables aisément). C'est l'intérêt principal de tels outils. Il est probable que la possibilité d'exploiter ces données en épidémiologie (d'intervention, de cas-contrôles ou d'observation de cohortes) visant à mieux connaître l'impact de ces extraits sur la santé des populations soit la plus importante des retombées "technologiques". Il en résulterait donc, à moyen terme une plus grande qualité du "conseil" dans l'hygiène alimentaire, la nutrition humaine, ... la Phytothérapie.

■ Il est évident que cette connaissance faciliterait le développement de produits "phytothérapiques" (agro-alimentaires) de qualité, sélectionnés pour leur richesse particulière en tels ou tels métabolites secondaires, mais aussi, le développement d'"aliments fonctionnels", nutraceutiques, ...), en utilisant les données, connues ou acquises en parallèle, sur les propriétés biologiques des molécules présentes car ce projet lévera beaucoup d'incertitudes sur la variabilité des extraits, etc.

Enjeu pour la sécurité des patients (consommateurs)

■ Il conviendrait, pour décider de cette qualité santé, en lien avec l'environnement, l'agriculture et la nutrition humaine, de connaître les aspirations de notre "Société", dans ces secteurs. Mais à la différence de ce qui peut se passer dans d'autres secteurs plus délicats (OGM, alimentation du bétail, ...), ce projet ne pose pas les mêmes questions d'éthique qui imposeraient d'y avoir recours. Les orientations de tels programmes vont sans aucun doute dans le "sens de l'histoire", et ils sont forcément en phase avec les meilleures exigences de sécurité qui pourront être définies à l'avenir pour ces secteurs.

Ribes Nigrum

Conclusion

Le faire savoir : une formation en évolution

Jusqu'à un passé tout récent, de nombreux grands maîtres ont fort bien su transmettre la connaissance qu'ils avaient de la Phytothérapie : ils maîtrisaient l'art de "soigner par les plantes" (littéralement : "faire de la phytothérapie").

Aujourd'hui, il faut (ré)instaurer une formation commune de base universitaire, centrée sur des programmes nationaux à concevoir à partir de cet existant, mais aussi, enrichis sans cesse par les résultats de la Recherche à venir. La mutation à opérer ne se conçoit que dans la mesure où les formations initiale et continue des principaux protagonistes (médecins, pharmaciens, dentistes, ...) auront elles-mêmes atteint l'importance et la qualité qu'elles méritent.

Pas de bons enseignements supérieurs sans une recherche (de haut niveau)

■ De mon point de vue, il n'est de bon enseignement supérieur "de base" (formation initiale) que celui qui repose sur des activités de recherche. Ainsi, la rénovation de la phytothérapie doit-elle s'appuyer sur une **recherche moderne,** qui soit en phase avec l'évolution des connaissances dans les domaines voisins et qui utilise les techniques d'étude les plus évoluées.

■ Cette évolution est non seulement possible mais elle est surtout indispensable sous peine de ne pouvoir jamais "rattrapper" le retard pris.

■ Une formation continue : la transmission des connaissances nouvellement acquises par le biais des congrès organisés par la Société Française (Européenne) de Phytothérapie. ■

Annexe 1 - Konstantin Keller
Conseil de l'Union Européenne

Conseil de l'Union Européenne

Bruxelles, le 4 novembre 2003. Dossier interinstitutionnel: 2002/0008 (COD)

Actes législatifs et autres documents

Objet: Position commune arrêtée par le Conseil le 4 novembre 2003 en vue de l'adoption de la directive du Parlement européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

Le parlement européen et le conseil de l'union européenne, vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 95, vu la proposition de la Commission [1], vu l'avis du Comité économique et social européen [2], statuant conformément à la procédure visée à l'article 251 du traité [3], considérant ce qui suit:

■1) La directive 2001/83/CE [4] dispose que les demandes d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament doivent être accompagnées d'un dossier contenant des renseignements et des documents relatifs notamment aux résultats des essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques, ainsi que des essais pharmacologiques et toxicologiques et des essais cliniques réalisés sur le produit et qui, partant, démontrent sa qualité, sa sécurité et son efficacité.

■2) Si le demandeur peut démontrer, au moyen d'une bibliographie scientifique détaillée, que le ou les composants d'un médicament sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité au sens de la directive 2001/83/CE, il ne devrait pas être tenu de fournir les résultats d'essais précliniques ni d'essais cliniques.

■3) De nombreux médicaments, même anciens, ne répondent pas au critère d'un usage médical bien établi avec une efficacité reconnue et un niveau acceptable de sécurité et ne peuvent pas bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché. Pour maintenir ces produits sur le marché, les États membres ont mis en œuvre des procédures et dispositions différentes. Les disparités actuelles entre les dispositions des États membres peuvent entraver le commerce des médicaments traditionnels dans la Communauté et entraîner une discrimination et des distorsions de concurrence entre les fabricants de ces médicaments. Elles peuvent également affecter la protection de la santé publique dans la mesure où actuellement les garanties de qualité, de sécurité et d'efficacité nécessaires n'existent pas toujours.

■4) Compte tenu des caractéristiques particulières de ces médicaments et, notamment, de leur ancienneté, il convient de prévoir une procédure d'enregistrement simplifiée spéciale pour certains médicaments traditionnels. Cependant, cette procédure simplifiée ne devrait être utilisée que si une autorisation de mise sur le marché au titre de la directive 2001/83/CE ne peut pas être obtenue, en particulier en l'absence d'une bibliographie scientifique suffisante démontrant un usage médical bien établi avec une efficacité reconnue et un niveau acceptable de sécurité. Elle ne devrait pas non plus s'appliquer aux médicaments homéopathiques soumis à une autorisation de mise sur le marché ou à un enregistrement au titre de la directive 2001/83/CE.

■5) L'ancienneté du médicament permet de réduire la nécessité de réaliser des essais cliniques puisque son efficacité est plausible du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience. Les essais précliniques ne semblent pas nécessaires dès lors que le médicament, sur la base des informations relatives à son usage traditionnel, démontre son innocuité dans les conditions d'emploi spécifiées. Cependant, même l'ancienneté n'écarte pas toute préoccupation liée à la sécurité du produit, de sorte que les autorités compétentes devraient être habilitées à demander toutes les données nécessaires pour évaluer la sécurité. L'aspect qualitatif du médicament est indépendant de son usage traditionnel, ce qui explique qu'aucune dérogation ne devrait être prévue en ce qui concerne les essais physico-chimiques, biologiques et microbiologiques requis. Les produits devraient respecter les normes de qualité des monographies pertinentes de la pharmacopée européenne ou celles de la pharmacopée d'un État membre.

■6) L'immense majorité des médicaments ayant une tradition suffisamment longue et cohérente sont obtenus à partir de substances végétales. Il convient donc, dans un premier temps, de limiter le champ d'application de l'enregistrement simplifié aux médicaments traditionnels à base de plantes.

[1] JO C 126 E du 28.5.2002, p. 263.

[2] JO C 61 du 14.3.2003, p. 9.

[3] Avis du Parlement européen du 21 novembre 2002 (non encore paru au Journal officiel), position commune du Conseil du ..... (non encore parue au Journal officiel) et position du Parlement européen du ..... (non encore parue au Journal officiel).

[4] JO L 311 du 28.11.2001, p. 67. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2003/63/CE de la Commission (JO L 149 du 27.6.2003, p. 46).

■7) L'enregistrement simplifié ne devrait être acceptable que si le médicament à base de plantes peut se prévaloir d'un usage médical d'une durée suffisamment longue dans la Communauté.

L'usage médical à l'extérieur de la Communauté ne devrait être pris en considération que si le médicament a été utilisé dans la Communauté pendant une période déterminée. Dans les cas où l'usage dans la Communauté n'est pas suffisamment établi, il est nécessaire d'évaluer avec soin la validité et le caractère approprié de l'usage à l'extérieur de la Communauté.

■8) En vue de faciliter davantage l'enregistrement de certains médicaments traditionnels à base de plantes et de renforcer l'harmonisation, il convient de prévoir la possibilité d'établir une liste communautaire de substances végétales répondant à certaines conditions, telles qu'un usage médical d'une durée suffisamment longue, et qui, partant, sont considérées comme n'étant pas nocives dans les conditions normales d'emploi.

■9) Compte tenu des caractéristiques particulières des médicaments à base de plantes, il y a lieu d'instituer un comité des médicaments à base de plantes relevant de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil[5], ci-après dénommée "Agence". Le comité devrait assumer des tâches liées à l'enregistrement simplifié et à l'autorisation des médicaments visés par la présente directive. Il devrait notamment être chargé de l'établissement des monographies communautaires de plantes médicinales pertinentes pour l'enregistrement et l'autorisation des médicaments à base de plantes. Il devrait être composé d'experts dans le domaine des médicaments à base de plantes.

■10) Il importe d'assurer la parfaite cohérence entre le nouveau comité et le comité des médicaments à usage humain existant déjà dans le cadre de l'Agence.

■11) Afin de promouvoir l'harmonisation, les États membres devraient reconnaître les enregistrements des médicaments traditionnels à base de plantes délivrés par un autre État membre sur la base des monographies communautaires de plantes médicinales ou composés de substances, de préparations ou d'associations de celles-ci inscrites sur une liste à établir. Pour les autres produits, les États membres devraient dûment tenir compte de ces enregistrements.

■12) Il convient que la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'application du chapitre relatif aux médicaments traditionnels à base de plantes, y compris une évaluation de l'extension éventuelle de l'enregistrement de l'usage traditionnel à d'autres catégories de médicaments.

■13) Il y a donc lieu de modifier la directive 2001/83/CE en conséquence,

Ont arrêté la présente directive:

Article premier

La directive 2001/83/CE est modifiée comme suit:

1) À l'article 1er, les points suivants sont ajoutés:

■29) "médicament traditionnel à base de plantes": tout médicament à base de plantes qui répond aux conditions énumérées à l'article 16 bis, paragraphe 1;

■30) "médicament à base de plantes": tout médicament dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes ou une association d'une ou de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes;

■31) "substances végétales": l'ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, le plus souvent desséchés, mais parfois frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des substances végétales. Les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique selon le système à deux mots (genre, espèce, variété et auteur);

■32) "préparations à base de plantes": les préparations obtenues par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités.";

2) Le chapitre suivant est inséré au titre III

Chapitre 2 bis

Dispositions particulières applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes

Article 16 bis

1. Une procédure d'enregistrement simplifiée (ci-après dénommée "enregistrement de l'usage traditionnel") est instaurée pour les médicaments à base de plantes qui répondent à l'ensemble des critères suivants:

a) ils ont des indications exclusivement appropriées à des médicaments traditionnels à base de plantes qui, de par leur composition et leur destination, sont conçus pour et destinés à être utilisés sans la surveillance d'un médecin à des fins de diagnostic, de prescription ou de suivi du traitement;

b) ils sont exclusivement destinés à être administrés selon un dosage et une posologie spécifiés;

c) il s'agit de préparations administrées par voie orale, externe et/ou par inhalation;

d) la durée d'usage traditionnel visée à l'article 16 quater, paragraphe 1, point c), est écoulée;

e) les données sur l'usage traditionnel du médicament sont suffisantes; en particulier, l'innocuité du produit est démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées et les effets pharmacologiques ou l'efficacité du médicament sont plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience.

2. Nonobstant l'article 1er, point 30), la présence dans le médicament à base de plantes de vitamines ou de minéraux dont la sécurité est dûment établie n'empêche pas le produit de pouvoir bénéficier de l'enregistrement conformément au paragraphe 1, pour autant que l'action des vitamines et des minéraux soit accessoire à celle des composants actifs à base de plantes pour ce qui concerne les indications spécifiées revendiquées.

3. Toutefois, lorsque les autorités compétentes estiment qu'un médicament traditionnel à base de plantes répond aux critères d'autorisation conformément à l'article 6 ou d'enregistrement conformément à l'article 14, le présent chapitre n'est pas applicable.

Article 16 ter

1. Le demandeur et le titulaire de l'enregistrement doivent être établis dans la Communauté.

2. En vue de l'enregistrement de l'usage traditionnel, le demandeur introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Article 16 quater

1. À la demande sont joints:

a) les renseignements et documents:

I) visés à l'article 8, paragraphe 3, points a) à h), et points j) et k),

II) les résultats des essais pharmaceutiques visés à l'article 8, paragraphe 3, point i), second tiret,

III) le résumé des caractéristiques du produit sans les données visées à l'article 11, paragraphe 4,

IV) en ce qui concerne les associations visées à l'article 1er, point 30), et à l'article 16 bis, paragraphe 2, les données visées à l'article 16 bis, point e), relatives à l'association en tant que telle; les données doivent également se référer aux diverses substances actives si elles ne sont pas suffisamment connues;

b) toute autorisation ou tout enregistrement déjà délivré au demandeur dans un autre État membre ou dans un pays tiers en vue de la mise sur le marché du médicament et les données relatives aux décisions de refus d'autorisation ou d'enregistrement rendues dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de ces décisions;

c) les éléments bibliographiques ou rapports d'expert établissant que le médicament ou un produit équivalent est d'un usage médical au moins trentenaire avant la date de la demande, dont au moins quinze ans dans la Communauté. Sur demande de l'État membre auquel la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel a été présentée, le comité des médicaments à base de plantes émet un avis sur la validité des preuves attestant l'ancienneté de l'usage du produit ou du produit équivalent. L'État membre transmet les pièces pertinentes à l'appui du dossier soumis au comité;

d) une étude bibliographique des données de sécurité accompagnée d'un rapport d'expert ainsi que, en cas de demande complémentaire de l'autorité compétente, les données nécessaires à l'évaluation de la sécurité du médicament.

L'annexe I s'applique par analogie aux renseignements et documents visés au point a).

2. Un produit est équivalent, comme indiqué au paragraphe 1, point c), lorsqu'il est identique au médicament faisant l'objet de la demande en ce qui concerne les substances actives, quels que soient les excipients utilisés, ou lorsqu'il est identique ou similaire en ce qui concerne l'effet recherché, le dosage ou la posologie et la voie d'administration.

3. L'usage médical trentenaire visé au paragraphe 1, point c), est démontré même si la mise sur le marché du produit n'a pas été fondée sur une autorisation spécifique. Il est également établi si le nombre des composants du médicament ou leur dosage a été réduit au cours de la période de trente ans visée au présent paragraphe.

4. Si le produit a été utilisé dans la Communauté depuis moins de quinze ans, mais qu'il peut, par ailleurs, bénéficier de l'enregistrement simplifié, l'État membre auquel la demande d'enregistrement de l'usage traditionnel a été présentée soumet le produit au comité des médicaments à base de plantes. L'État membre transmet les pièces pertinentes à l'appui du dossier soumis au comité.

Le comité examine si les autres critères d'enregistrement simplifié visés à l'article 16 bis sont pleinement remplis. Si le comité l'estime possible, il établit une monographie communautaire de plantes médicinales telle qu'elle est prévue à l'article 16 nonies, paragraphe 3, dont l'État membre tient dûment compte lorsqu'il prend sa décision finale.

Article 16 quinquies

1. Sans préjudice de l'article 16 nonies, paragraphe 1, le chapitre 4 du titre III s'applique par analogie aux enregistrements délivrés conformément à l'article 16 bis, à condition:

a) qu'une monographie communautaire des plantes médicinales ait été établie conformément à l'article 16 nonies, paragraphe 3; ou

[5] JO L 214 du 24.8.1993, p. 1. Règlement modifié en dernier lieu par le règlement (CE) n° 1647/2003 (JO L 245 du 29.9.2003, p. 19)

b) que le médicament à base de plantes soit composé de substances végétales, de préparations à base de plantes ou d'associations de celles-ci inscrites sur la liste visée à l'article 16 septies.

2. Pour les autres médicaments à base de plantes visés à l'article 16 bis, chaque État membre, lorsqu'il évalue une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel, tient dûment compte des enregistrements délivrés par un autre État membre conformément au présent chapitre.

Article 16 sexies

1. L'enregistrement de l'usage traditionnel est refusé si la demande n'est pas conforme aux articles 16 bis, 16 ter ou 16 quater ou si au moins l'une des conditions suivantes est remplie:

a) la composition qualitative et/ou quantitative ne correspond pas à celle qui est déclarée;

b) les indications ne sont pas conformes aux conditions établies à l'article 16 bis;

c) le produit pourrait être nocif dans les conditions normales d'emploi;

d) les données sur l'usage traditionnel sont insuffisantes, en particulier si les effets pharmacologiques ou l'efficacité ne sont pas plausibles du fait de l'ancienneté de l'usage et de l'expérience;

e) la qualité pharmaceutique n'est pas démontrée de manière satisfaisante.

2. Les autorités compétentes des États membres notifient au demandeur, à la Commission et, sur demande, aux autorités compétentes les décisions de refus d'enregistrement de l'usage traditionnel adoptées par elles et leurs motifs.

Article 16 septies

1. Une liste des substances végétales, des préparations à base de plantes et associations de celles-ci est établie conformément à la procédure visée à l'article 121, paragraphe 2. Cette liste contient, au regard de chaque substance végétale, l'indication, le dosage spécifié et la posologie, la voie d'administration et toute autre information nécessaire pour une utilisation sûre de la substance végétale.

2. Si une demande d'enregistrement de l'usage traditionnel concerne une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de celles-ci inscrites sur la liste visée au paragraphe 1, les données visées à l'article 16 quater, paragraphe 1, points b), c) et d), ne doivent pas être fournies. L'article 16 sexies, paragraphe 1, points c) et d), ne s'applique pas.

3. Si une substance végétale, une préparation à base de plantes ou une association de substances est retirée de la liste visée au paragraphe 1, les enregistrements de médicaments à base de plantes contenant cette substance, délivrés au titre du paragraphe 2, sont retirés à moins que les renseignements et documents visés à l'article 16 quater, paragraphe 1, ne soient présentés dans les trois mois.

Article 16 octies

1. L'article 3, paragraphes 1 et 2, l'article 4, paragraphe 4, l'article 6, paragraphe 1, l'article 12, l'article 17, paragraphe 1, les articles 19, 20, 23, 24, 25, 40 à 52, 70 à 85, 101 à 108, l'article 111, paragraphes 1 et 3, les articles 112, 116 à 118, 122, 123, 125, l'article 126, deuxième alinéa, et l'article 127 de la présente directive ainsi que la directive 91/356/CEE * de la Commission s'appliquent par analogie à l'enregistrement de l'usage traditionnel délivré au titre du présent chapitre.

2. Outre ce qui est exigé aux articles 54 à 65, l'étiquetage et la notice contiennent une mention indiquant:

a) que le produit est un médicament traditionnel à base de plantes ayant une ou des indication(s) spécifiée(s) sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage; et b) que l'utilisateur est invité à consulter un médecin ou un professionnel de la santé qualifié si les symptômes persistent pendant l'utilisation du médicament ou si des effets indésirables non mentionnés sur la notice se produisent.

Un État membre peut demander que l'étiquetage et la notice mentionnent également la nature de la tradition en question.

3. Outre ce qui est exigé aux articles 86 à 99, toute publicité pour un médicament enregistré au titre du présent chapitre contient la mention suivante: "médicament traditionnel à base de plantes à utiliser pour une ou des indication(s) spécifiée(s) sur la base exclusive de l'ancienneté de l'usage".

Article 16 nonies

1. Il est institué un comité des médicaments à base de plantes. Le comité relève de l'Agence et est doté des compétences suivantes:

a) en ce qui concerne les enregistrements simplifiés, il est chargé: d'accomplir les tâches découlant de l'article 16 quater, paragraphes 1 et 4, d'accomplir les tâches découlant de l'article 16 quinquies, de préparer un projet de liste des substances végétales, préparations à base de plantes et associations de celles-ci conformément à l'article 16 septies, paragraphe 1, et d'établir des monographies communautaires pour les médicaments traditionnels à base de plantes conformément au paragraphe 3 du présent article;

b) en ce qui concerne les autorisations des médicaments à base de plantes, il a pour tâche d'établir les monographies communautaires de plantes médicinales pour les médicaments à base de plantes conformément au paragraphe 3 du présent article;

c) en ce qui concerne les soumissions à l'Agence, en vertu du chapitre 4 du titre III, des médicaments à base de plantes visés à l'article 16 bis, il est chargé d'accomplir les tâches mentionnées à l'article 32;

d) dans les cas où d'autres médicaments contenant des substances végétales sont soumis à l'Agence en vertu du chapitre 4 du titre III, il a pour mission de donner, s'il y a lieu, son avis sur la substance végétale.

Enfin, le comité des médicaments à base de plantes remplit toute autre fonction qui lui est dévolue par le droit communautaire.

La coordination appropriée avec le comité des médicaments à usage humain est assurée par une procédure qui sera mise en place par le directeur exécutif de l'Agence conformément à l'article 57, paragraphe 2, du règlement (CEE) n° 2309/93.

2. Chaque État membre nomme, pour une période de trois ans renouvelable, un membre et un suppléant au comité des médicaments à base de plantes.

Les suppléants représentent les membres et votent pour ces derniers en leur absence. Les membres et les suppléants sont choisis en fonction de leur rôle et de leur expérience dans l'évaluation des médicaments à base de plantes et représentent les autorités nationales compétentes.

Ledit comité peut nommer par cooptation au maximum cinq membres supplémentaires choisis en fonction de leurs compétences scientifiques particulières. Ces membres sont nommés pour une période de trois ans renouvelable et n'ont pas de suppléants.

En vue de la cooptation de ces membres, ledit comité détermine les compétences scientifiques particulières complémentaires du ou des membre(s) supplémentaire(s). Les membres cooptés sont choisis parmi des experts désignés par les États membres ou l'Agence.

Les membres dudit comité peuvent être accompagnés d'experts dans des domaines scientifiques ou techniques particuliers.

3. Le comité des médicaments à base de plantes établit les monographies communautaires de plantes médicinales pour les médicaments à base de plantes en vue de l'application de l'article 10, paragraphe 1, point a), sous ii), ainsi que pour les médicaments traditionnels à base de plantes. Ledit comité assume toute autre responsabilité qui lui est confiée en vertu des dispositions du présent chapitre et d'autres actes communautaires.

Dès leur établissement, les monographies communautaires de plantes médicinales au sens du présent paragraphe sont prises en compte par les États membres lorsqu'ils examinent une demande. Lorsqu'aucune monographie communautaire de plantes médicinales n'a encore été établie, il est possible de se référer à d'autres monographies, publications ou données appropriées.

Dès l'établissement d'une nouvelle monographie communautaire de plantes médicinales, le titulaire de l'enregistrement détermine s'il est nécessaire de modifier le dossier d'enregistrement en conséquence. Le titulaire de l'enregistrement notifie toute modification éventuelle à l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Les monographies de plantes médicinales sont publiées.

4. Les dispositions générales du règlement (CEE) n° 2309/93 concernant le comité des médicaments à usage humain s'appliquent par analogie au comité des médicaments à base de plantes.

Article 16 decies

Avant le ..... *, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'application du présent chapitre.

Le rapport évalue notamment la possibilité d'étendre l'enregistrement de l'usage traditionnel à d'autres catégories de médicaments.

Article 2

1. Les États membres prennent les mesures nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le ..... **. Ils en informent immédiatement la Commission.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. En ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes visés à l'article 1er qui sont déjà mis sur le marché à la date d'entrée en vigueur de la présente directive, les autorités compétentes appliquent la présente directive dans un délai de sept ans à compter de son entrée en vigueur.

Article 3

La présente directive entre en vigueur le jour de sa publication au Journal officiel de l'Union européenne.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le

Par le Parlement européen

Le président

Par le Conseil

Le président ■

* JL 193 du 17/07/1991, p.30

* Trois ans après la date d'entrée en vigueur de la présente directive.

** Dix-huit mois après la date d'entrée en vigueur de la présente directive.

Annexe 2 – Konstantin Keller
Exposé des motifs du conseil

I Introduction

1. Le 17 janvier 2002, la Commission a présenté une proposition de directive concernant les médicaments traditionnels à base de plantes [1].

Cette proposition est fondée sur l'article 95 du traité.

2. Le Parlement européen a rendu son avis en première lecture le 21 novembre 2002 [2].

À la suite de cet avis, la Commission a présenté une proposition modifiée le 9 avril 2003 [3].

3. Le Comité économique et social a rendu son avis le 18 septembre 2002 [4].

4. Le 4 novembre 2003, le Conseil a adopté sa position commune conformément à l'article 251 du traité.

II Objectif

La proposition vise, dans le cadre de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, à énoncer des règles et procédures propres aux médicaments traditionnels à base de plantes afin de faciliter la réalisation du marché intérieur pour ces produits tout en garantissant un haut niveau de protection de la santé.

III Analyse de la position commune

1. Le Conseil examine la proposition depuis 2002. La position commune du Conseil est conforme aux objectifs de la proposition de la Commission.

Le Conseil a toutefois marqué son accord sur un certain nombre de modifications à apporter à la proposition de la Commission, notamment des modifications concernant la forme ou d'ordre linguistique. Outre les modifications résultant des amendements du Parlement européen, les modifications intéressant davantage le fond visent à :

✓ préciser la définition de ce qu'est un médicament à base de plantes (article 1er, point 30);

✓ permettre aux États membres, dans le cadre de l'article 16 quater, paragraphe 1, point c), de demander au Comité des médicaments à base de plantes un avis sur la validité des preuves attestant l'ancienneté d'usage;

✓ préciser que l'usage médical de produits équivalents autres que les médicaments équivalents doit être pris en considération pour établir, selon les critères visés à l'article 16 quater, paragraphe 1, point c), l'ancienneté d'usage, si lesdits produits répondent à la définition donnée à l'article 16 quater, paragraphe 2;

✓ préciser la portée de l'obligation faite aux autorités compétentes de notifier au demandeur et à la Commission les décisions de rejet des demandes (article 16 sexies, paragraphe 2).

A Amendements du Parlement européen acceptés en totalité ou dans leur principe

1. L'amendement 26 a été repris dans sa totalité alors que les amendements 2, 3, 5, 8, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 et 24 ont été acceptés en partie ou dans leur principe.

2. Pour ce qui est des missions et de la composition du Comité des médicaments à base de plantes, le Conseil souscrit à l'objectif des amendements 2, 20, 21 et 22, qui est de donner au comité une compétence étendue en matière de médicaments à base de plantes tout en tenant dûment compte de la nécessaire coordination avec le Comité des médicaments à usage humain, et de veiller à ce que les compétences nécessaires à l'évaluation des médicaments à base de plantes soient disponibles.

Le Conseil a jugé utile de préciser davantage les missions que le Comité des médicaments à base de plantes doit se voir confier dans le cadre des autorisations et des enregistrements.

Concernant plus particulièrement l'amendement 21, le Conseil estime que l'objectif visé par celui-ci est atteint si l'on applique au Comité des médicaments à base de plantes, en ce qui concerne sa composition, les mêmes dispositions qu'au Comité des médicaments à usage humain, en ce sens qu'elles prévoiront la possibilité de désigner cinq membres supplémentaires et celle, pour les membres, d'être accompagnés par des experts.

Concernant l'amendement 22, qui propose que soient autorisées d'autres références que les monographies, le Conseil préfère, comme la Commission, limiter cette possibilité aux cas où aucune monographie n'a encore été établie. Lorsqu'une monographie a été établie, elle devra être prise en compte lors de la demande d'enregistrement car elle constitue une référence harmonisée. En outre, les informations mentionnées par le Parlement européen peuvent servir à l'établissement d'une monographie.

3. Le Conseil peut accepter le principe des amendements 3 et 14 sur l'obligation de reconnaissance mutuelle des médicaments traditionnels à base de plantes enregistrés.

[1] JO C 126 E du 28.5.2002, p. 263.

[2] JO : non encore publié. Doc. 14329/02.

[3] JO : non encore publié. Doc. 8532/03.

[4] JO C 61 du 14.3.2003, p. 9.

Toutefois, sachant que les produits et les traditions diffèrent d'un État membre à l'autre, le Conseil estime judicieux de subordonner la reconnaissance mutuelle à l'existence d'une référence commune qui la facilitera. Il a donc décidé d'établir la reconnaissance mutuelle pour les cas où une monographie communautaire de plantes médicinales a été élaborée et pour ceux où le produit est composé de substances et autres composants inscrits sur la liste dressée conformément à l'article 16 septies. Pour les autres produits, il sera obligatoire de prendre dûment en compte les enregistrements délivrés par d'autres États membres conformément à la nouvelle procédure.

4. Le Conseil a repris l'amendement 5 pour l'essentiel et l'amendement 12 en partie en permettant l'enregistrement de médicaments à base de plantes contenant des composants non végétaux; cela ne concerne toutefois que les vitamines et les minéraux pour autant que leur action soit accessoire au regard des indications spécifiées. Le Conseil a choisi de ne pas inclure d'autres "composants non végétaux", car cette formule est trop vague et risquerait, en ouvrant la procédure d'enregistrement à d'autres produits de combinaison non précisée, de diluer la notion de médicament à base de plantes. Pour des raisons similaires et par souci de clarté, le Conseil pense qu'au lieu d'ouvrir la voie à de tels produits de combinaison par le biais des définitions, il est préférable de le faire par l'entremise des critères d'enregistrement (cf. article 16 bis, paragraphe 2).

5. Bien qu'il ait repris l'amendement 8 et une partie de l'amendement 15, qui font référence aux "doses journalières spécifiées", le Conseil estime qu'il faut conserver une mention du dosage et qu'il serait approprié d'utiliser le terme général de "posologie", qui signifie "indication des doses à administrer", qu'il s'agisse d'une dose journalière ou autre (article 16 bis, point b) et article 16 septies, paragraphe 1).

6. Tout en acceptant l'idée, contenue dans l'amendement 12, selon laquelle il pourrait être justifié de permettre l'enregistrement de produits utilisés depuis moins de 15 ans dans la Communauté, le Conseil estime que, pour des raisons de santé publique, les critères de base devraient être conservés avec, toutefois, la possibilité de déroger à ce critère dans les cas où l'État membre et le Comité des médicaments à base de plantes considèrent que le produit répond par ailleurs à tous les critères, en particulier pour ce qui est de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité.

7. Les amendements 16, 17 et 19 ont été repris pour l'essentiel en ce qui concerne l'étiquetage et les notices parce qu'ils prévoient un étiquetage plus neutre et plus concis (article 16 octies, paragraphe 2, point a), et paragraphe 3) et que l'amendement 17 prévoit une mention supplémentaire utile (à savoir en ce qui concerne le signalement des effets défavorables) (cf. article 16 octies, paragraphe 2, point b)).

8. Pour ce qui est des amendements 18, 23 et 24, le Conseil en a accepté le principe mais, comme l'a indiqué la Commission dans sa proposition modifiée, les obligations proposées résultent déjà des dispositions existantes combinées de la directive 2001/83/CE et de la proposition en objet et aucun travail de réécriture n'est donc nécessaire [5].

B Amendements qui n'ont été acceptés ni en totalité ni en partie.

Le Conseil n'a pas été en mesure d'accepter en totalité ou en partie les amendements 1, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 25 et 27 pour des raisons identiques à celles avancées par la Commission dans sa proposition modifiée. ■

Cynara Scolymus

[5] Cf. l'article 16 octies, qui, à son paragraphe 1, se réfère à l'application de dispositions sur la bonne pratique de fabrication et la pharmacovigilance et qui, à son paragraphe 2, fait notamment référence à l'application de l'article 59 (voir paragraphe 1, point c)).

Annexe 3 – Claude Moulis
Réglementation nationale

Code de la Santé Publique

(Partie Législative: annexe à l'ordonnance n° 2000-548 du 15 juin 2000; paru au Journal Officiel du 22 juin 2000 et partie réglementaire)

Art. L. 5111-1. On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Art. L. 5111-2. On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale.

Art. 5112-1. La Pharmacopée comprend les textes de la pharmacopée européenne et ceux de la pharmacopée française. Elle est préparée, rendue obligatoire et publiée dans les conditions fixées par décret en Conseil d'Etat.

Art. L. 5122-14. Il régit la publicité en faveur des produits cosmétiques, des produits alimentaires et des auto-tests "présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies, des affections relevant de la pathologie chirurgicale et des dérèglements physiologiques, le diagnostic ou la modification de l'état physique ou physiologique, la restauration, la correction ou la modification des fonctions organiques".

Art.L. 5122-15. Il régit la publicité ou propagande, sous quelque forme que ce soit, relative aux objets, appareils et méthodes "présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies, des affections relevant de la pathologie chirurgicale et des dérèglements physiologiques, le diagnostic ou la modification de l'état physique ou physiologique, la restauration, la correction ou la modification des fonctions organiques".

Art. L. 5311-1. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est un établissement public de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.

L'agence participe à l'application des lois et règlements relatifs à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique, et notamment:

1°) les médicaments, y compris les préparations magistrales, hospitalières et officinales, les substances stupéfiantes, psychotropes ou autres substances vénéneuses utilisées en médecine, les huiles essentielles et plantes médicinales, les matières premières à usage pharmaceutique...

2°) Les produits thérapeutiques annexes;

3°) Les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales qui, du fait de leur composition, sont susceptibles de présenter un risque pour les personnes auxquelles ils ne sont pas destinés;

4°) Les lentilles oculaires non correctrices;

5°) les produits cosmétiques...

Art. L. 5121-8. Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement, ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par la Communauté européenne en application du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé... L'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans; elle est ensuite renouvelable... L'autorisation peut être modifiée, suspendue ou retirée par L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Art. R. 5128 à 5142-30. Textes réglementaires sur les Autorisations de Mise sur le Marché (Art. R 5145 et 5146 pour les médicaments vétérinaires).

Annexe 3 (suite) – Claude Moulis
Réglementation européenne

Directive 2001/83/CE
du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

(JOCE; 28 novembre 2001) et regroupant une série de directives en un texte unique, notamment, les directives 65/65/CEE, relative aux médicaments; 75/318/CEE et 75/319/CEE relatives au rapprochement des législations des états membres, pour les médicaments et les spécialités pharmaceutiques respectivement; 89/342/CEE relative aux médicaments immunologiques; 89/343/CEE relative aux médicaments radiopharmaceutiques; 89/381/CEE relative aux dérivés du sang ou du plasma; 92/25/CEE relative à la distribution en gros des médicaments; 92/26/CEE relative à la délivrance des médicaments; 92/27/CEE relative à l'étiquetage des médicaments; 92/28/CEE relative à la publicité; 92/73/CEE relative au rapprochement des dispositions pour les médicaments homéopathiques.

Titre I, article premier, 2)

On entend par médicament: toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines;

Toute substance ou composition pouvant être administrée* à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament;

Remarques: la directive 2001/83/CE prend soin de définir le terme "substance";

Elle définit aussi le "médicament homéopathique".

Titre I, article premier, 1)

On entend par spécialité pharmaceutique: tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier.

La Directive 2001/83/CE en ce qui concerne les produits à base de plantes

Des points concernant explicitement les médicaments à base de plantes ont été précisés : ils viennent modifier la référence 2001/83/CE. Il s'agit des Directives 2004/24/CE et 2004/27/CE du 31 mars 2004.

Des précisions complémentaires apparaissent justifiées:

✓ par l'importance du marché des plantes qui sont médicinales ou (ou et) alimentaires et souvent toxiques

✓ la nécessité de réglementer leur usage à cause d'abus de certains qui exploitent ces substances et la crédulité de consommateurs qui ne sont pas nécessairement moyennement avertis...

✓ du risque de substitutions ou de falsifications

✓ de la nécessité de les évaluer pour les situer (plantes médicinales? alimentaires? compléments alimentaires...) en fonction des connaissances les plus récentes avec pour objectif premier la sauvegarde de la santé publique.

Le Titre III de la Directive 2001/83/CE concernant les AMM doit être complété par la Directive 2003/63/CE du 25 juin 2003, qui définit des spécificités propres aux médicaments à base de plantes et les points particuliers qui doivent figurer dans le module 3 (qualité du produit), selon le plan général du document technique commun de demande d'autorisation de mise sur le marché (où les critères de sécurité et d'efficacité relèvent des modules suivants : non cliniques et cliniques, respectivement)..

La notion d'usage médical bien établi

l'article 10 de la Directive 2001/83/CE énumérait des dérogations en vue de l'octroi d'une AMM, en particulier [ii)], quand le (ou les) composant(s) du médicament sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité, au moyen d'une « bibliographie scientifique détaillée ».

La Directive 2004/27/CE modifie notamment l'article 10 de la Directive 2001/83/CE en citant une « documentation bibliographique appropriée » et la complétant par les définitions et dispositions concer-

nant les médicaments génériques » (précédemment dénommés essentiellement similaires) et les « médicaments de référence ».

Cette notion d'usage médical bien établi est reprise en annexe, deuxième partie, §1:

Pour démontrer que les composants d'un médicament ont un usage bien établi avec une efficacité reconnue, prendre en considération la durée d'utilisation, les aspects quantitatifs de l'usage de la substance, le degré d'intérêt scientifique dans la littérature publiée et la cohérence des évaluations scientifiques. Le laps de temps ne peut cependant pas être inférieur à dix ans à partir de la première application systématique et documentée, à l'intérieur de la communauté.

La documentation doit couvrir tous les aspects de l'évaluation de l'efficacité, inclure ou se référer à une étude bibliographique et à la littérature scientifique sous la forme d'enquêtes épidémiologiques.

Si des données sont manquantes, justifier pourquoi on peut soutenir une efficacité, malgré l'absence de certaines études.

Un rapport d'expert doit approuver la pertinence des données fournies.

L'expérience post-commercialisation de produits similaires revêt une importance particulière.

Les autorisations et surveillance des médicaments à usage humain relèvent du REGLEMENT N°726/2004 CE (du 31 mars 2004 (modifiant le REGLEMENT n° 2309/93, du 22 juillet 1993), l'évaluation des médicaments, au niveau européen étant assurée par l'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT (anciennement dénommée Agence européenne pour l 'évaluation des médicaments ou EMEA).

Le chapitre 3 de la Directive 2001/83/CE (modifiée par la Directive 2004/27/CE) décrit les procédures relatives à l'AMM.

Lorsqu'une AMM est octroyée (Article 23), le titulaire doit tenir compte des progrès scientifiques et techniques et introduire tous les changements nécessaires pour que le médicament soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques généralement acceptées ; il doit transmettre immédiatement à l'autorité compétente toute information nouvelle pouvant influencer l 'évaluation des bénéfices et des risques du produit.

Le chapitre 4 détaille les modalités des reconnaissances mutuelles et des procédures décentralisées ; il définit le rôle du groupe de coordination (Articles 27 et suivants) sur l'octroi, la modification, la suspension ou le retrait des AMM.

Cette notion d'usage bien établi permet à l'industriel de revendiquer des dérogations mais, pour certains médicaments à base de plantes, la littérature scientifique paraît souvent insuffisante et des essais complets constitueraient une charge financière trop lourde pour les entreprises qui les développent.

Depuis un certain nombre d'années le Parlement Européen (JO C 350 du 30.12.1995 ; 136 du 8.5.1996 et 141 du 13.5.1996), conscient de l'importance du secteur des médicaments à base de plantes, a souhaité des dispositions spécifiques pour faciliter la mise sur le marché en Europe de ces produits ; pour assurer une protection optimale de la santé des citoyens, des experts doivent être associés à ces travaux. Le groupe de coordination (article 27 de la Directive 2004/27/CE) est composé d'un représentant par état membre mais ces membres peuvent se faire accompagner par des experts.

Directive 2004/24/CE (31 mars 2004) sur les médicaments traditionnels modifiant la directive 2001/83/ CE

Une procédure aménagée est prévue, qualifiée d'enregistrement simplifié, où, comme dans le cahier n°3 de l'Agence du médicament en France, un dossier aménagé est acceptable à condition de développer une partie pharmaceutique correcte (pour assurer un niveau de qualité constant). Elle sera conforme à la base juridique du traité CE, dans un cadre d'harmonisation des dispositions pour faire disparaître les disparités actuelles et faciliter la libre circulation tout en assurant une protection optimale de la santé publique.

Cet enregistrement simplifié ne concerne pas des médicaments à base de plantes qui peuvent être autorisés soit avec un dossier plein et entier parce qu'ils ont montré leur sécurité et leur efficacité par des essais complets précliniques et cliniques, soit parce que des garanties sont apportées par des références publiées dans une littérature scientifique et suffisantes et, qu'à ce titre, l'usage médical du médicament apparaît bien établi : dans cette deuxième situation, le médicament peut bénéficier des dispositions de dérogation déjà citées dans la directive 2001/83 CE voir ci-dessus (Article 10).

Il existe cependant des médicaments, souvent anciens qui ne répondent pas au critère d'un usage

médical bien établi, avec une efficacité et un niveau de sécurité acceptables. Un enregistrement simplifié peut être accordé par dérogation pour ces médicaments à base de plantes qui ne peuvent relever des deux cas précédents...

Cette demande d'enregistrement, selon ces nouvelles dispositions, ne peut concerner qu'un médicament à base de plantes, pour certaines indications, pour certaines voies d'administration (par voie orale externe et/ou inhalation), mentionnant le dosage et la posologie.

La notion d'usage traditionnel

Les informations sur l'usage traditionnel doivent être suffisantes : une étude bibliographique scientifique détaillée et des rapports argumentés d'experts doivent apporter des éléments sur le recul d'usage traditionnel pour faire apparaître plausible l'efficacité du produit et réduire la nécessité de réaliser des essais précliniques et cliniques si l'usage traditionnel montre l'innocuité de ce produit dans des conditions spécifiées. Alors, l'autorité pourra conclure à un niveau satisfaisant de sécurité et d'efficacité du produit. En l'absence de données suffisamment documentées pour pouvoir bénéficier d'un classement en usage médical bien établi (cf. dix années de recul), le recul d'utilisation est, pour relever d'un classement en usage traditionnel, d'au moins trente années, dont au moins quinze dans la communauté.

La qualité est garantie par une partie « pharmaceutique » (module 3) de même niveau que pour tout médicament spécialisé. La situation hétérogène selon les États membres laisse prévoir une harmonisation progressive... ; les procédures de reconnaissances mutuelles ne pourront pas être appliquées instantanément ; il faudra aussi que l'harmonisation par le comité européen soit suffisamment avancée (listes communautaires, monographies à établir et diffuser...).

Cette harmonisation conduira à établir des listes de substances, d'indications, de voies d'administration, de dosage spécifié... Un comité des médicaments à base de plantes sera constitué à l'EMA, en liaison avec le comité des médicaments à usage humain, avec, pour chaque état, un membre expert dans le domaine des médicaments à base de plantes et un suppléant, nommés pour trois années. Son rôle est d'évaluer les demandes d'enregistrement, d'établir les listes de substances et les monographies communautaires pour les plantes médicinales qui serviront de bases dans ces demandes d'enregistrement simplifié (définition, composants, caractéristiques et propriétés pharmacologiques, références bibliographiques).

Toutes les autres modalités de la législation en vigueur s'appliquent à ces médicaments enregistrés ; en particulier, la durée de validité sera de cinq années et le titulaire doit tenir compte des progrès scientifiques et techniques...

L'étiquetage mentionne qu'il s'agit d'un médicament traditionnel à base de plantes, des mises en garde sur des effets indésirables et la nécessité de consulter un médecin si les symptomes persistent.

Directive 2002/46/CE du Parlement Européen du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires (JOCE/12 juillet 2002)

(Article 2a) On entend par "complément alimentaire", les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisées sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.

(Article 4 §8) Au plus tard le 12 juillet 2007, la Commission présente au Parlement européen et au Conseil un rapport sur l'opportunité d'établir des règles spécifiques, notamment, le cas échéant, des listes positives sur les catégories de nutriments ou de substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique autres que celles mentionnées au paragraphe 1, accompagné de toute proposition de modification de la présente directive que la Commission juge nécessaire. ■

Annexe 4

Claude Moulis, Isabelle Fourasté, Anne-Marie Mariotte, Bernard Weniger

Le cahier n°3 de l'Agence (Sept. 1997)

Exemple du Millepertuis voir tableaux 1 et 2

Dans ce cahier de l'Agence, il existe:

✓ une entrée par drogue,

✓ une liste des indications retenues pour ces médicaments spécialisés

✓ et une entrée par indications.

Certaines associations sont permises pour des drogues relevant des mêmes items thérapeutiques ou de domaines reconnus complémentaires.

Les laxatifs font l'objet d'un chapitre à part en raison des précautions d'emploi des laxatifs dits stimulants.

Exemples de disparité des réglementations nationales

En France: cahier n°3 de l'Agence permettant de faire une demande abrégée d'AMM à condition de rester dans le cadre de ce cahier et de respecter ses recommandations.

En Allemagne: le ministère fédéral de santé (ex BGA, devenu en 1994 le BfArM ou Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt) a installé une commission d'évaluation des plantes ("Commission E") et une série de plus de 300 monographies de plantes ou de mélanges a été retenue: ces monographies peuvent être "positives" si la sécurité d'emploi est satisfaisante pour une efficacité reconnue, certaines monographies sont "négatives" et leur utilisation n'est pas recommandée. Les monographies positives donnent l'identité des drogues, leur composition, leur activité, les contre-indications, les effets secondaires, les interactions médicamenteuses, la posologie et le mode d'administration.

Tableau 1

Nom de la plante et partie(s) employée(s) ou drogue d'origine végétale	Niveaux toxicologiques			Indications thérapeutiques retenues
	Poudre de drogue totale	Tisane, extt. aq. et extt. HA "faible"	Extt. HA "fort" et teinture	
Millepertuis (1)	–	–	1	30
Sommité fleurie		2	2	161

Millepertuis: ne pas utiliser avant exposition solaire

Tableau 2

Information au corps médical	Numéro code	Information au public
Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires 161 Traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires.	161	Il s'agit d'un traitement de courte durée des états de tristesse passagères accompagnés de baisse d'intérêt et de troubles du sommeil.

+ Mises en garde et précautions particulières d'emploi
Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Programme

Le Carla

Mercredi 3 décembre

Arrivée dans la soirée

Accueil selon le lieu et l'heure d'arrivée

Jeudi 4 décembre

Première journée

8 h 00 Petit déjeuner

8 h 30 Accueil — *Jean-Paul Caubère*

Présentation du groupe et des objectifs — *Isabelle Fourasté, Robert Anton*

Présentation des modalités de travail — *Étienne André*

9 h 00 **1ère séance de travail**
État des lieux, positionnement législation — *Konstantin Keller, Claude Moulis*

12 h 30 Déjeuner au Carla

14 h 30 **2ème séance de travail**
La Recherche et le Développement — *Isabelle Fourasté, Kurt Hostettmann, Bernard Weniger, Francis Alliot*

16 h 00 Pause
17 h 00 suite de la 2ème séance de travail
19 h 00 Fin

20 h 00 Dîner de détente en commun

Vendredi 5 décembre

Seconde journée

8 h 00 Petit déjeuner

8 h 30 **3ème séance de travail**
Le faire savoir : formation et communication — *Anne-Marie Mariotte, Patrick Aubé, Bérengère Arnal-Schnebelen, Joseph Vercauteren*

12 h 30 Déjeuner au Carla
14 h 00 Synthèse des recommandations
Conclusion
17 h 00 Fin et départ pour les avions

Participants

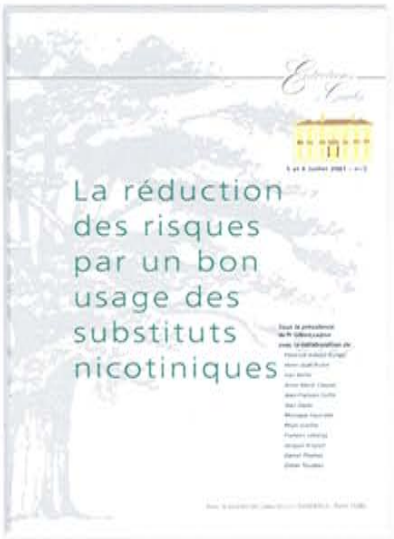
Dr	*Francis*	***ALLIOT***	Paris (75)	Médecine générale
Pr	*Robert*	***ANTON***	Strasbourg (67)	Pharmacognosie
Dr	*Bérengère*	***ARNAL-SCHNEBELEN***	Bordeaux (33)	Pharmacognosie
Dr	*Patrick*	***AUBÉ***	Pont L'Abbé (29)	Médecine générale
M.	*Yves*	***BARBIN***	Gaillac (81)	Phytochimie
M.	*Bernard*	***FABRE***	Toulouse (31)	Recherche en phytochimie
Pr	*Isabelle*	***FOURASTÉ***	Toulouse (31)	Pharmacognosie
Pr	*Kurt*	***HOSTETTMANN***	Lausanne (Suisse)	Pharmacognosie
Pr	*Konstantin*	***KELLER***	Berlin (Allemagne)	EMEA
Pr	*Anne-Marie*	***MARIOTTE***	Grenoble (38)	Pharmacognosie
Pr	*Claude*	***MOULIS***	Toulouse (31)	Pharmacognosie
Pr	*Joseph*	***VERCAUTEREN***	Montpellier (34)	Pharmacognosie
Pr	*Bernard*	***WENIGER***	Strasbourg (67)	Pharmacognosie

Organisateur

Dr	*Étienne*	***ANDRÉ***	Castres (81)	Santé Publique

Dans le sens des aiguilles d'une montre : Francis Alliot, Jean-Paul Caubère, Konstantin Keller, Florence Guillaume, Yves Barbin, Martine Duron, Kurt Hostettman, Elie Guibert, Patrick Aubé, Joseph Vercauteren, Bérengère Arnal-Schnebelen, Robert Anton, Étienne André et Claude Moulis.

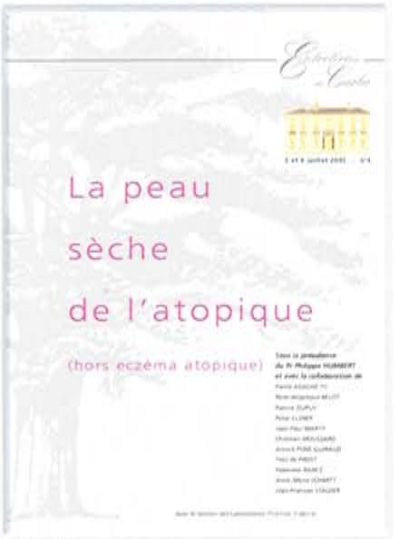
N°1 - 84 pages



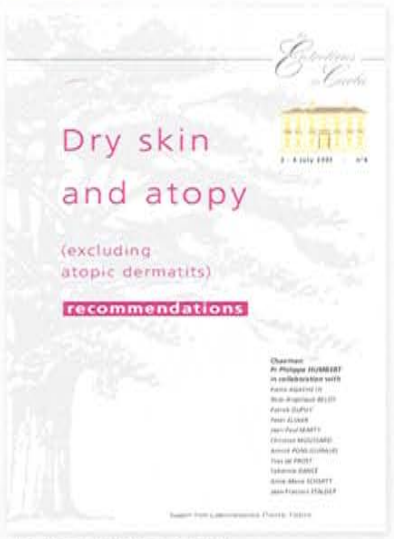
N°2 - 116 pages

Entretiens du Carla
L'Homéopathie: Relations entre les recherches actuelles et la pratique médicale et pharmaceutique

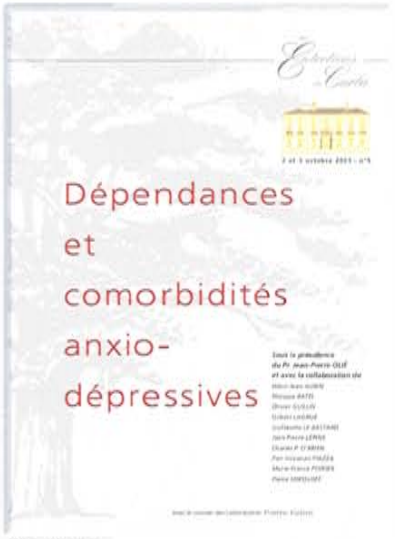
N°3 - 148 pages



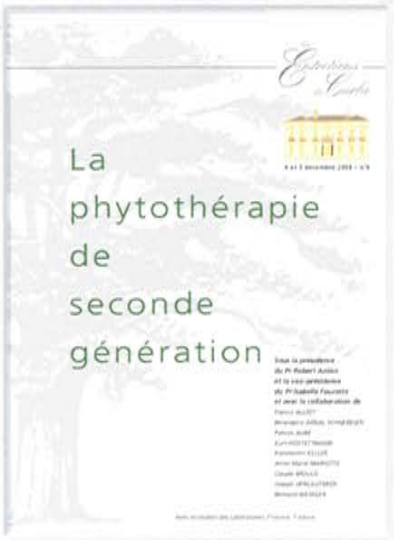
N°4 - 92 pages



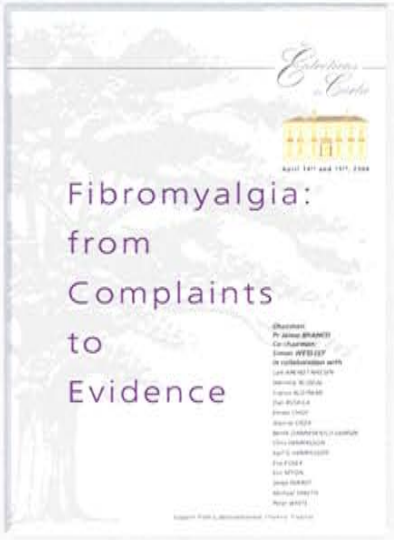
N°4 - Recommendations - 12 pages



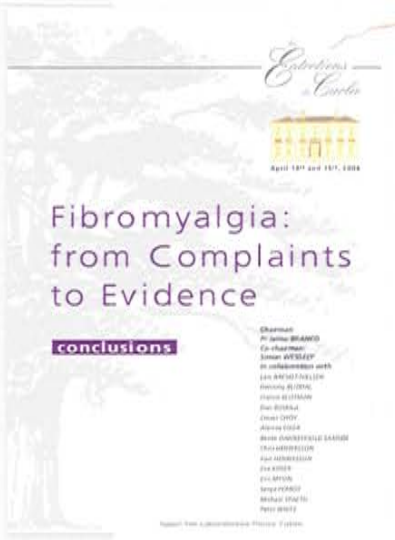
N°5 - 98 pages



N°6 - 92 pages



N°7 - 92 pages



N°7 - Conclusions - 16 pages

les Entretiens du Carla

www.entretiens-du-carla.com

■ © CNRS/E. +33 (0)5 63 70 71 51 - 561DPI53 - 05/05